E 2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

R 1985 MAJ 2 0

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE :

Redactor responsabil : prof. D. GH. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct : prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție : conf. VASILICA ANTONESCU
prof. ST. TĂMĂȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ABIEȘAN (Cluj-Napoca), prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FIRȘITORU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OTELEANU, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, conf. E. PUȘCARU, conf. N. TUCHEL, farm. R. VASILIEV

1

IANUARIE — MARTIE 1985

CONTENTS

Page

R. D. Pop, S. E. Leucuţa, E. Cardan — *The Pharmacokinetics of Metronidazol Administered Intravenously in a Single Dose and in Repeated Doses to Human Subjects* 1

S. E. Leucuţa, R. D. Pop, E. Cardan — *Bioavailability of Metronidazol Administered by Rectal Route to Human Subjects* 7

Agnes Blazsek-Bodó, Ilona Kiss, Judit Józsa — *Study of the Formation of the Lipophil Salts of Benzodiazepin Derivatives with Azoic Dyes, and Their Use for the Microdetermination of Medazepam* 15

Lucreţia Guţi — *Ascorbic Acid Content in Melophyta Plants. Note II. Ascorbic Acid Content of Some Plants of the Malvales, Geraniales and Tricocceae Orders* 23

Lucia Murgu, D. Dobrescu, V. Stoicescu, St. Cilianu, Gabriela Funieru — *Experimental Pharmacologic Study of Some New Oxybis-benzene Derivative Structures. Anticonvulsivant Action (Note II)* 27

Denisa Mihele, St. Tămăşdan, V. Mihele — *Studies regarding the Application of Impulse Nuclear Magnetic Resonance for Determining the Degree of Alteration of Some Drugs* 31

V. Lambrino, Gh. Dumitru, Rodica Păun — *Study of the Natural Radioactivity of the Atropa belladona L Species Growing in Various Regions and Control of Its active Principles* 35

Veronica Nacea, Ana Petrescu — *Spectrophotometric Investigations on the Cobalt II-Hydroxizine System* 41

Gh. Zuchi — *Spectrophotometric Determination of* UO_2^{2+} *Ion with the Monoethylic Ester of Ethyl-Amino-o-Hydroxybenzilphosphonic Acid* . . . 47

Gh. Suciu, Viorica Filipaş, Maria Aldea, Aurelia Rub-Saidac — *Protective and Hygiene-Cosmetic Ointments against Pollutants in Auto Service Stations* 55

Reviews

Obituary

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 10, Sectorul I — Telefon 13.89.73 — 14.10.71

VOLUMUL XXXIII IANUARIE | MARTIE 1985

Farmacocinetica metronidazolului administrat intravenos în doză unică și doze repetate la subiecți umani

R. D. Pop, S. E. Leucuța, E. Cardan

Facultatea de Farmacie, Clinica Chirurgicală I, Cluj-Napoca

REZUMAT *S-a cercetat farmacocinetica metronidazolului administrat intravenos la cinci subiecți umani voluntari sănătoși, sub formă de soluție apoasă perfuzabilă 0,5%, în doză unică de 50 mg, timp de 30 minute. Dozarea metronidazolului în ser s-a făcut în ultraviolet, după extracție și separare prin cromatografie pe strat subțire. S-au calculat parametrii farmacocinetici ai metronidazolului conform modelului farmacocinetic deschis bicompartimentat. Timpul de înjumătățire biologică a fost în medie de 7 ore. Clearance-ul total a fost de aproximativ 60 ml/min., constatîndu-se mari variații între indivizi. Volumul de distribuție în faza beta a fost între 25—72 litri. Utilizînd parametrii farmacocinetici ai metronidazolului pentru prevederea nivelelor serice după administrarea de doze repetate intravenos, s-a putut stabili o schemă de administrare, care a fost verificată experimental pe un lot de voluntari, prin care se pot realiza concentrații medicamentoase superioare concentrației minime inhibitoare, citată în literatură, față de germenii anaerobi sensibili la metronidazol.*

Metronidazolul
Farmacocinetică
Injecții

Metronidazolul [1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazolul], este o substanță medicamentoasă care administrată sistemic este eficientă în prevenirea sau tratarea infecțiilor cu germeni anaerobi (1, 2). S-a dovedit că metronidazolul scade incidența infecțiilor după intervenții chirurgicale în sfera abdominală, avînd o acțiune bactericidă față de anaerobi, în special specii de Bacteroides, fiind lipsit totodată de efecte adverse importante (3—8).

Farmacocinetica metronidazolului a fost cercetată în cîteva studii după administrarea unor doze unice intravenos (9—14).

În lucrarea de față s-au calculat parametrii farmacocinetici ai metronidazolului, după administrarea unei doze unice intravenos, la un

lot de voluntari sănătoşi. Parametrii farmacocinetici s-au utilizat la prevederea nivelelor serice medicamentoase după administrarea unor doze repetate la pacienţi, care s-au comparat cu cele obţinute după administrarea metronidazolului în doze repetate intravenos la un lot de voluntari, conform unei scheme de administrare utilizată în calculul teoretic.

MATERIAL ŞI METODE

Preparatul farmaceutic. Metronidazolul s-a administrat intravenos sub forma unei soluţii perfuzabile 0,5%. S-a utilizat un preparat experimental, elaborat după o tehnologie destinată condiţionării industriale a soluţiei perfuzabile (15).

Subiecţii. Lotul de voluntari, care şi-a dat consimţămîntul să participe la studii, a fost alcătuit din cinci subiecţi, în vîrstă de 36 la 47 ani şi cu o greutate corporală între 57—70 kg. Funcţia renală a subiecţilor s-a controlat prin analiza electroliţilor, ureei şi creatininei, iar funcţia hepatică, prin determinarea în ser a colinesterazei, fosfatazei alcaline, bilirubinei, transaminazelor şi prin efectuarea probelor de disproteinemie (sulfat de zinc, timol, Takata). Toţi subiecţii au avut valorile probelor biochimice în limite normale. Pacienţii, care au primit doze repetate intravenos sub formă de perfuzii de trei ori pe zi din soluţia 0,5%, au avut de asemenea valori normale ale funcţiilor hepatice şi renale. Seria administrării repetate a perfuziilor a început la un lot de pacienţi, înainte cu o zi de intervenţia chirurgicală pe colon şi a continuat încă şase zile după operaţie.

Modul administrării intravenoase. Metronidazolul s-a administrat sub forma soluţiei perfuzabile 0,5%, în cantitate de 100 ml, timp de 30 minute, fiecare subiect primind astfel la o administrare cantitatea de 500 mg substanţă medicamentoasă.

Protocolul administrărilor. În studiul referitor la administrarea unei doze unice intravenos, subiecţii nu au primit nici o altă medicaţie cu două săptămîni înaintea studiului şi nici pe durata sa. Administrarea s-a făcut dimineaţa pe nemîncate, prînzul fiind admis la 3 ore după administrarea dozei. Consumarea alcoolului a fost interzisă. În cazul administrării de doze repetate intravenos, pacienţii nu au primit anterior vreo altă medicaţie. În timpul operaţiei s-au aplicat spălături locale în plagă şi li s-a administrat sistemic ampicilină timp de 10 zile după operaţie. Administrarea perfuziilor s-a făcut la orele 8, 12 şi 20 a fiecărei zile de tratament medicamentos.

Recoltarea probelor. În studiul cu doza unică intravenos probele de sînge s-au prelevat înainte de administrarea dozei, iar după încetarea perfuzării, la 5 ; 10 ; 20 ; 30 ; 45 ; 60 minute şi la 2 ; 4 ; 6 ; 8 ; 10 ; 12 şi 24 ore după perfuzare. În studiul cu doze repetate intravenos, probele s-au prelevat înainte de doza de dimineaţă, prînz şi seară în primele patru zile de tratament, şi după terminarea perfuzării celor trei administrări zilnice ale primelor patru zile de tratament, iar în zilele următoare, doar înaintea dozei de dimineaţă.

Probele de sînge s-au centrifugat şi serul s-a păstrat la frigider, în congelator, pînă la analiză.

Determinarea cantitativă a metronidazolului în ser s-a făcut printr-un procedeu chimic, folosind o metodă spectrofotometrică în ultraviolet, după separarea prealabilă prin cromatografie pe strat subţire,

conform metodei propuse de Welling și Monro (16) cu unele modificări. Astfel, cantitatea de ser luată în lucru a fost de 4 ml, spre a ușura decelarea substanței medicamentoase. După cromatografierea și identificarea spoturilor, acestea s-au detașat și eluat cu 2 ml metanol. Citirile s-au făcut la spectrofotometru în U.V., la 276 nm față de metanol.

Calculele farmacocinetice s-au efectuat cu ajutorul unui program Mini-Nonlin original (R. D. Pop), bazat pe algoritmul Gauss-Newton de aproximare a soluțiilor pentru ecuațiile neliniare. Cu ajutorul ecuațiilor exponențiale s-a făcut fitarea curbelor experimentale, ceea ce a permis evaluarea constantelor farmacocinetice (17). Calculele s-au făcut cu ajutorul unui calculator KSR-4100 Robotron (R.D.G.). Simularea nivelelor serice ale metronidazolului, după administrarea de doze repetate intravenos, s-a făcut pentru un regim de administrare la intervale neegale de timp, după un program propriu (R. D. Pop). Calculatorul a fost cuplat cu ploter pentru reprezentarea grafică a curbelor simulate, peste care s-au adăugat apoi punctele experimentale pentru comparație.

REZULTATE

În fig. 1 sînt redate valorile medii ale concentrațiilor serice ale metronidazolului la cei cinci voluntari, după perfuzarea de 500 mg metronidazol, sub forma unei soluții 0,5%. În tabelul I sînt redați parametrii farmacocinetici ai metronidazolului, după administrarea unei doze unice intravenos la voluntari, în cantitate de 100 ml, soluție 0,5%, timp de 30 minute. În fig. 2 sînt redate curbele simulate ale concentrațiilor serice ale metronidazolului, după administrarea unor doze repetate intra-

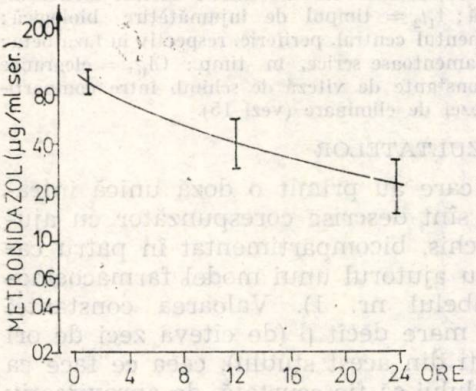


Fig. 1. — Valorile medii ale concentrațiilor serice ale metronidazolului, după administrarea unei doze unice de 500 mg metronidazol sub formă de perfuzie intravenoasă la cinci voluntari sănătoși (± D.S.).

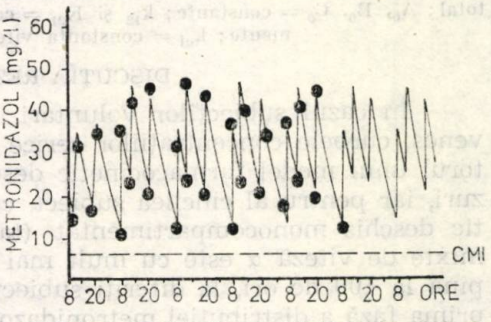


Fig. 2. — Curbele simulate ale concentrațiilor serice ale metronidazolului după administrarea de doze repetate intravenos de cîte 500 mg sub formă de perfuzie (——) și valorile experimentale la lotul tratat după aceeași schemă de administrare (·). Valorile constantelor farmacocinetice utilizate în calcul : F = biodisponibilitatea = 1 ; B_0 = 22,22 ; k_{el} = 0,1 ore^{-1} ; doza = 500 mg ; schema de administrare : 3 × 1 doze pe zi la orele 8 ; 12 și 20 ; timp de administrare : 7 zile ; CMI = concentrația minimă inhibitoare pentru germenii anaerobi = 6,2 µg/ml (21).

venos, calculate cu ajutorul parametrilor farmacocinetici stabiliţi după o doză unică intravenos, precum şi valorile concentraţiilor serice de metronidazol găsite experimental la lotul de pacienţi tratat după schema teoretică.

Tabelul I

Parametrii farmacocinetici ai metronidazolului după administrarea unei doze unice intravenos de 500 mg sub formă de perfuzie timp de 30 minute la un lot de voluntari sănătoşi

Parametrul farmacocinetic	*Subiectul**				
	1	2	3	4	5
α (ore^{-1})	5,032		4,174	19,251	2,781
β (ore^{-1})	0,154	0,101	0,088	0,082	0,106
$t_{1/3}$ (ore)	4,5	7	7,9	8,45	6,5
V_c (litri)	25,54		22,44	4,66	19,38
V_p (litri)	42,5		29,4	16,53	14,60
$V_{d(\beta)}$ (litri)	72		53	21	35
ASC_0^{00} ($ug.ml^{-1}.h^{-1}$)	45		106,45	283,5	133,9
ASC_0^{00} (trapez)	144,4	167,3	113,3	290,7	139,7
Cl_{tot} (l/oră)	11,1		4,7	1,76	3,73
A_0 (mg/l)	13,04		13,19	84,4	12,0
B_0 (mg/l)	6,54		9,09	22,89	13,80
C_0 (mg/l)	19,58		22,28	107,3	26,8
k_{12} (ore^{-1})	2,968		2,298	14,78	1,15
k_{21} (ore^{-1})	1,783		1,753	4,379	1,537
k_{el} (ore^{-1})	0,434		0,209	0,379	0,193

* : pentru subiecţii 1, 3, 4 şi 5 calculul corespunde modelului farmacocinetic deschis bicompartimentat; pentru subiectul 2 corespunde modelului farmacocinetic deschis monocompartimentat; $\alpha\beta$ = constante mixte de viteză; $t_{1/2}$ = timpul de înjumătăţire biologică; $V_{(c,p,\beta)}$ = volumul de distribuţie în compartimentul central, periferic, respectiv în faza beta; ASC = aria de sub curba concentraţiilor medicamentoase serice, în timp; Cl_{tot} = clearance total; A_0, B_0, C_0 = constante; k_{12} şi K_{21} = constante de viteză de schimb între compartimente; k_{el} = constanta vitezei de eliminare (vezi 15).

DISCUŢIA REZULTATELOR

În cazul subiecţilor voluntari, care au primit o doză unică intravenos, curbele concentraţiilor serice sînt descrise corespunzător cu ajutorul unui model farmacocinetic deschis, bicompartimentat în patru cazuri, iar pentru al cincilea subiect, cu ajutorul unui model farmacocinetic deschis monocompartimentat (tabelul nr. 1). Valoarea constantei mixte de viteză α este cu mult mai mare decît β (de cîteva zeci de ori pînă la 100 de ori, la diferiţi subiecţi din acest studiu), ceea ce face ca prima fază a distribuţiei metronidazolului să fie scurtată, de aproximativ 30—60 minute. Lipsa unui număr suficient de puncte experimentale în cazul unui subiect nu a permis calculul farmacocinetic decît cu modelul monocompartimentat.

Metronidazolul se distribuie rapid din compartimentul central în cel periferic. Constantele de viteză ale transferului din compartimentul central în cel periferic (k_{12}) sînt mai mari decît cele din compartimentul periferic în cel central (k_{21}). Aceasta demonstrează distribuţia preferenţială a metronidazolului în compartimentul periferic, în care poate realiza concentraţii utile terapeutice. Totodată aceasta explică şi timpul de înjumătăţire biologică lung, precum şi valorile mai mari ale volumului de distribuţie a compartimentului periferic (V_p), în comparaţie cu cel central (V_c). Metronidazolul se elimină din organism cu un timp de

înjumătățire biologică între $4^1/_2$ și $8^1/_2$ ore la subiecții trataţi. Valoarea medie este de 7 ore și este în concordanță cu alte valori semnalate în literatură, între 5 și 10 ore. Maximul concentraţiilor serice (C_o) se realizează imediat după terminarea perfuzării (fig. 1), valorile calculate arătînd un nivel de 20—25 μg/ml. După o jumătate de oră de la încetarea perfuzării, nivelul seric mediu a fost de aproximativ 12 μg/ml. După 24 ore nivelul seric al metronidazolului nu mai este măsurabil prin metoda utilizată. În faza postdistributivă, volumul de distribuţie V_d (β) a fost între 25 și 72 litri, ceea ce arată că distribuţia se face într-un compartiment egal cu aproximativ volumul apei corporale.

Întrucît clearance-ul renal al metronidazolului este mic, 10 ml/min., aproximativ 10% din doză fiind excretată nemodificat în urină (21), clearance-ul total calculat pentru metronidazol în experimentul de față, reflectă în principal metabolismul metronidazolului, de aproximativ 60 ml/min. sau aproximativ 5 litri/oră. Se constată totuși mari variaţii printre subiecţi, determinate de variaţii ale clearance-ului renal și metabolic. Conform datelor din literatură eliminarea metronidazolului se face prin metabolizare oxidativă sub forma de 1-(2-hidroxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol și sub forma de metabolitul 1-acid acetic al metronidazolului (18, 19), precum și prin excreţie renală. În sînge nu s-a detectat decît metabolitul major în urină. Metaboliţii au activitate farmacologică mai redusă (1). Prin metoda de dozare folosită, în prezentul studiu nu s-au putut decela acești metaboliţi.

Valorile ariilor de sub curba concentraţiilor serice în timp au fost de aproximativ 150 μg $ml^{-1} \cdot oră^{-1}$ și sînt apropiate de valorile găsite de alţi autori după o doză similară intravenos (9—14).

Examinînd concentraţiile serice după administrarea unei doze unice intravenos de 500 mg metronidazol, se constată că acestea sînt superioare concentraţiei minime inhibitorii față de bacteriile anaerobe, menţionate în literatură ca fiind de 6,2 μg/ml (2, 21), pe o perioadă de 2 ore, iar la unii subiecţi aproximativ 6 ore. Prin simularea nivelelor medicamentoase serice ale metronidazolului după administrarea unor doze repetate intravenos, cu ajutorul parametrilor farmacocinetici calculaţi pentru o doză unică, s-au obţinut curbele redate în fig. 2. Se constată că după aproximativ 2 zile acumularea metronidazolului duce la instalarea concentraţiei de echilibru staţionar, platou, în care nivelul concentraţiilor minime este deasupra concentraţiei minime inhibitorii. Valorile concentraţiilor serice ale metronidazolului găsite experimental la lotul tratat cu doze repetate intravenos sînt foare apropiate de cele calculate, dovedind valabilitatea calculelor de prevedere a nivelelor medicamentoase într-un regim cu doze repetate, cît și eficienţa terapeutică posibilă conform acestei scheme de administrare, în care se realizează nivele medicamentoase superioare concentraţiei minime inhibitorii față de bacteriile anaerobe sensibile.

În concluzie, cercetarea farmacocineticii metronidazolului după administrarea unei doze unice de 500 mg sub formă de perfuzie intravenoasă la voluntari sănătoși, a condus la calcularea parametrilor farmacocinetici ai substanţei medicamentoase. Curbele concentraţiilor serice pot fi descrise cu ajutorul modelului farmacocinetic deschis bicompartimentat. Timpul de înjumătățire biologică a fost de aproximativ 7 ore. Concentraţiile serice au fost în toate cazurile deasupra concentraţiei minime inhibitorii pentru germenii anaerobi sensibili. Administrarea metro-

nidazolului în doze repetate intravenos, sub forma soluției 0,5%, cîte 100 ml la orele 8, 12 și 20 conduce la realizarea unor concentrații de echilibru eficiente terapeutic în profilaxia sau tratamentul infecțiilor cu anaerobi.

Articol intrat în redacție la 18.V.1984.

Indicele de clasificare : 547.784.2:615—033

BIBLIOGRAFIE

1. GOLDMAN P. — *New Engl. J. Med.*, 1980, *303*, 1 212—1 218.
2. TEMPLETON R. — Metronidazole (sub red. Finegold S. M., Mc Fadzean J. A., Rowe F. J. C., Proceedings of International Metronidazole Conference, Montreal, May 26—28, 1976, Excerpta Medica, Princeton, New Jersey.
3. WILLIS A. T., JONES P. H. — În : „Metronidazole" (sub red. Phillips I., Collier J.), The Royal Society of Medicine and Academic Press, Londra, 1979, p. 137—148.
4. GOTTRUP F., SORENSEN I. — *Ugesk. Laeg.*, 1979, *141*, 2 293—6.
5. PIETO D. J., SANDERSON P. J. — *Brit. J. Med.*, 1980, 275—277.
6. SMITH J. A., FORWARD A. D., SKIDMORE A. G., BELL G. A., MURPHY J. M., SUTHERLAND E. — *Surgery*, 1983, *93* (1), 2, 217—220.
7. HINCHEY E. J., RICHARDS G. K., PRENTIS J. — *Surgery*, 1983, *92*, (1), 2, 197—200.
8. POPKIN D. R., MARTINEZ L. A., CARSWELL G. A. — *Surgery*, 1983, *93* (1), 2, 180—184.
9. WHEELER L. A., DE MEO M., HALULA M., GEORGE L., HESELTINE P. — *Antimicrob. Agents Chemoth.*, 1978, *13*, 205—209.
10. HOUGHTON G. W., SMITH J., THORNE P. S., TEMPLETON R. — *Antimicrob. Chemother.*, 1979, *5*, 621—623.
11. HOUGHTON G. W., THORNE P. S., SMITH J., TEMPLETON R., COLLIER J. — *Brit. J. clin. Pharmacol.*, 1979, *8*, 337—341.
12. RABIN H. R., URTASUN R. C., PARTINGTON J., KOZIOL D., SHARON M., WALKER K. — *Cancer Treat. Rep.*, 1980, *64* (10—11), 1 087—1 095.
13. URTASUN R. C., RABIN H. R., PARTINGTON J. — *Surgery*, 1980, *93* (1), 2, 145—148.
14. GJERLOFF C., ARNOLD E. — *Acta pharm. Toxicol.*, 1982, *51*, 132—135.
15. LEUCUȚA S. E. și colab. — Dosar O.S.I.M., 1984.
16. WELLING P. G., MONRO A. M. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1972, *22*, 2 128—2 132.
17. LEUCUȚA S. E., POP R. D. — *Farmacocinetica*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1981.
18. STAMBAUGH J. E., FEO L. G., MATHEI R. W. — *J. Pharmac. exp. Ther.*, 1968, *161*, 373—381.
19. INGS R. M. J., LAW G. L., PARNELL E. W. — *Biochem. Pharmacol.*, 1966, *15*, 515—519.
20. BERGAN T., ARNOLD E. — *Chemotherapy*, 1980, *26*, 231—241.
21. FINEGOLD S. M., SUTTER V. L. — În : Host Resistance in Commensal Bacteria (T. Mac Phee), p. 275—297. Churchill (J. A.) Ltd. Londra, 1972.

SUMMARY

R. D. Pop, S. E. Leucuța, E. Cardan — THE PHARMACOKINETICS OF METRONIDAZOL ADMINISTERED INTRAVENOUSLY IN A SINGLE DOSE AND IN REPEATED DOSES TO HUMAN SUBJECTS

The pharmacokinetics of intravenous metronidazol administered in aqeous perfusion 0.5% in a single 50 mg dose during 30 minutes, was studied in 5 volunteers. Serum metronidazol was determined in ultraviolet light after extraction and separation by thin layer chromatography. The pharmacokinetic parameters of metronidazol were calculated according to the open bicompartmental pharmacokinetic model. Biological half life was on average 7 hours. Total clearance was approximately 60 ml/min, with marked variations from one individual to another. The distribution volume in beta phase ranged from 25 to 72 litres. Using the pharmacokinetic parameters of metronidazol for determining serum levels after the administration of repeated intravenous doses, a therapeutical scheme was established, checked experimentally in volunteers. With this scheme concentrations superior to the minimal inhibitory concentration, as mentioned in the specialty literature, are obtained against anaerobic microorganisms sensitive to metronidazol.

Biodisponibilitatea metronidazolului administrat pe cale rectală la subiecți umani

S. E. Leucuța, R. D. Popa, E. Cardan

Facultatea de Farmacie, Clinica Chirurgicală I, Cluj-Napoca

REZUMAT *S-a cercetat biodisponibilitatea metronidazolului administrat pe cale rectală la subiecți umani în doză unică de 500 mg, sub formă de supozitoare și microclisme, comparativ cu bidisponibilitatea din comprimate orale. Determinarea cantitativă a metronidazolului din ser s-a făcut printr-o metodă chimică, după separarea prealabilă prin cromatografie în strat subțire. S-a constatat că biodisponibilitatea metronidazolului din supozitoarele preparate cu unt de cacao este de aproximativ 80—90%, iar cea din microclisme de aproximativ 85—95%, față de cea din comprimatele orale. Viteza de absorbție în circulația generală este mai mare în cazul microclismelor decît al supozitoarelor, dar în ambele cazuri este mai mică decît din comprimatele administrate oral. Creșterea gradului de dispersie a particulelor metronidazolului contribuie la creșterea eficienței absorbției pe cale rectală. Administrarea de doze repetate de metronidazol pe cale rectală, sub formă de supozitoare sau microclisme, duce la realizarea de nivele terapeutice în platou, ceea ce justifică utilizarea căii rectale ca o cale de alternativă în infecții cu germeni anaerobi sensibili la metronidazol.*

Metronidazolum
Supozitor rectal
Farmacocinetică

Rolul metronidazolului în terapie a crescut considerabil după ce studii clinice controlate au dovedit că poate asigura o profilaxie eficientă în operații chirurgicale în care riscul infecțiilor anaerobe postoperatorii este mare (1). La pacienții supuși anesteziei și chirurgiei intestinale și ginecologice se consideră că administrarea intravenoasă este superioară căii orale sau rectale. Totuși, dificultatea realizării unor soluții injectabile de concentrații mari, mențin interesul pentru administrarea pe cale rectală, cu condiția ca biodisponibilitatea medicamentelor administrate pe această cale să fie satisfăcătoare (2—5).

După administrarea metronidazolului pe cale rectală s-a constatat o absorbție mai redusă și cu o viteză mai mică în comparație cu absorbția sa după administrare pe cale orală (6, 7).

În cercetări anterioare noi am determinat farmacocinetica metronidazolului după administrarea unor doze unice și repetate intravenos la

subiecţi umani şi biodisponibilitatea sa după administrarea orală sub formă de comprimate (8, 9).

În aceste lucrări s-a cercetat influenţa formei farmaceutice, supozitoare şi microclisme, precum şi a formulării sale, asupra bidisponibilităţii metronidazolului administrat pe cale rectală în doză unică la subiecţi umani, comparativ cu bidisponibilitatea din comprimate orale. Cu ajutorul constantelor farmacocinetice ale metronidazolului s-au simulat nivelele medicamentoase în sînge după administrarea unor doze repetate de supozitoare pe cale rectală şi s-au comparat cu valorile experimentale obţinute la un lot de voluntari, căruia i s-a administrat medicamentul în dozele şi schema de administrare teoretică.

MATERIAL ŞI METODE

Formele farmaceutice studiate

S-au folosit preparate experimentale cu metronidazol sub formă de supozitoare şi microclisme. Supozitoarele s-au preparat prin suspendarea metronidazolului într-o masă lipofilă, utilizînd procedeul topirii şi turnării în forme (10). În variantele experimentale s-au folosit particule cu diametrul mai mic de 60 microni şi particule cu diametrul între 100—250 microni. Microclismele s-au preparat prin suspendarea metronidazolului în 20 ml apă, utilizînd ca adjuvanţi un agent umectant şi un agent de viscozitate (10). Comprimatele orale, utilizate ca produs de referinţă, au fost comprimate industriale Metronidazol (I.M.B.) cu 250 mg substanţă medicamentoasă, destinate uzului oral.

Subiecţii

Lotul de subiecţi utilizat în studiul cu doza unică a fost alcătuit din cinci voluntari, adulţi sănătoşi, în vîrstă de la 33 la 43 de ani şi cu o greutate corporală cuprinsă între 67—74 kg. S-a controlat funcţia renală prin teste biochimice de laborator (electroliţi, uree, creatinină) precum şi funcţia hepatică (colinesteraza, fosfataza alcalină, bilirubina, transaminazele şi probele de disproteinemie : sulfat de zinc, timol, Takata). Toţi subiecţii au fost sănătoşi, cu valorile testelor efectuate în limite normale. Subiecţii nu au primit vreo altă medicaţie cu două săptămîni înaintea studiului. Lotul de voluntari, care a participat la studiul cu doze repetate, a fost alcătuit din cinci subiecţi, pacienţi cărora urma să li se efectueze o intervenţie chirurgicală abdominală. Ei au fost controlaţi în privinţa funcţiei renale şi hepatice şi găsiţi sănătoşi. Tratamentul a început cu trei zile înaintea intervenţiei chirurgicale şi a continuat încă cinci zile după operaţie.

Modul administrării

În experimentul cu doza unică fiecare subiect din primul lot a primit, în trei ocazii diferite, într-o ordine întîmplătoare, la interval de o săptămînă, fiecare din cele trei forme farmaceutice cercetate, în doză unică de 500 mg metronidazol : comprimate orale (2 buc. a 250 mg fiecare), supozitoare rectale (1 buc a 500 mg) şi o microclismă (20 ml cu

500 mg). Administrarea s-a făcut dimineața, pe nemîncate. Subiecții nu au primit mîncare timp de 4 ore de la administrarea dozei. În perioada studiată, consumarea alcoolului a fost interzisă. Subiecții din lotul căruia i s-au administrat doze repetate au primit, fiecare, cîte trei supozitoare pe zi, fiecare supozitor avînd 500 mg metronidazol, la orele 8 ; 12 și 20, timp de 8 zile. În perioada intervenției chirurgicale și 10 zile după aceea, subiecții au fost tratați și cu ampicilină.

Recoltarea probelor

La subiecții din lotul cu doza unică probele de sînge s-au recoltat din vena brațului, înaintea administrării dozei și la 0,5 ; 1 ; 2 ; 4 ; 6 ; 8 ; 12 și 24 ore după administrarea dozei. La subiecții din lotul care a primit doze repetate, probele s-au recoltat înaintea administrării dozei, și la două ore după administrarea sa. Probele de sînge s-au centrifugat, iar serul s-a păstrat înghețat la congelator pînă la analiză.

Determinarea cantitativă a metronidazolului din ser s-a făcut printr-o metodă spectrofotometrică în U.V., după separare prin cromatografie în strat subțire, folosind procedeul lui Welling și Monro cu unele modificări (11). S-au amestecat 4 ml ser cu 15 ml apă și 5 ml cloroform ; amestecul s-a agitat, apoi s-a centrifugat. Soluția cloroformică s-a separat. Extracția s-a repetat de 2 ori. Soluțiile cloroformice reunite s-au evaporat la temperatura camerei sub curent de aer rece, pînă la cca 100 microlitri, volumul integral al soluției fiind aplicat pe cromatoplacă de 20/20 cm, acoperită cu Silicagel Merck. Plăcile s-au developat în cloroform : acid acetic (9 : 1) și după uscare s-au localizat spoturile în U.V. cu un Rf = 0,35 pentru metronidazol, față de un martor. Spoturile s-au detașat și s-a dizolvat metronidazolul în metanol (2 ml). Probele s-au citit la spectrofotometru în U.V. la 276 nm față de metanol.

Calculele farmacocinetice

Constantele farmacocinetice s-au calculat conform ecuației pentru concentrația serică în modelul farmacocinetic monocompartimentat deschis (12).

Mărimea absorbției s-a calculat prin determinarea ariei de sub curba concentrațiilor medicamentoase serice în timp (ASC), prin procedeu matematic și prin regula trapezelor (12). Bidisponibilitatea relativă s-a calculat prin efectuarea raportului, exprimat procentual, dintre mărimea absorbției după doza unică rectală, față de mărimea absorbției după doza unică oral. Viteza absorbției metronidazolului în sînge s-a exprimat prin mărimea constantei vitezei de absorbție, cît și prin timpul de realizare a maximalului concentrației serice după o doză unică (12). Calculele s-au făcut cu ajutorul unui program MINI-NONLIN original (R. D. Pop) la un calculator KSR-4100 Robotron (R.D.G.). Pentru simularea curbelor concentrațiilor serice ale metronidazolului după administrarea de doze repetate, s-au folosit parametrii farmacocinetici calculați, un program propriu (R.D. Pop) pentru intervale egale și neegale de timp între doze și s-a adaptat un ploter la calculator.

Determinarea disponibilității in vitro *din medicamentele rectale.* S-a urmărit viteza de dizolvare a metronidazolului, utilizînd ca dispozitiv de lucru aparatul Erweka ST-2 folosit la controlul dezagregării

comprimatelor. Mediul de dizolvare a fost 2 500 ml acid clorhidric 0,1 N la 37°C ± 1. Agitarea mediului s-a făcut prin mişcarea coşului cu o amplitudine de 22 mm. S-au folosit cîte trei supozitoare a 500 mg fiecare, respectiv 60 ml suspensie cu 1 500 mg metronidazol pentru cîte o determinare, care s-a repetat de două ori. Din mediul de dizolvare s-au prelevat probe care s-au filtrat, diluat cu acid clarhidric 0,1 N şi determinat cantitativ, în U.V. la 276 nm faţă de acid clorhidric 0,1 N. Din valoarea extincţiilor citite s-a calculat cantitatea de metronidazol şi s-au alcătuit curbele de dizolvare, exprimînd procentual cantitatea dizolvată în timp. S-a calculat şi constanta de dizolvare şi indicii statistici pentru valorile obţinute (derivaţia standard, coeficientul procentual de variaţie).

REZULTATE

În fig. 1 sînt redate curbele de dizolvare *in vitro* ale metronidazolului din supozitoare şi microclismă, iar în tabelul I sînt redate valorile constantelor de dizolvare *in vitro* a metronidazolului şi evaluarea lor statistică. În tabelul II sînt redate valorile parametrilor biofarmaceutici ai metronidazolului, după administrarea unor doze unice la voluntari, sub formă de comprimate orale şi supozitoare cu particule micronizate, iar în tabelul III sînt redate valorile parametrilor biofarmaceutici ai metronidazolului, după administrarea unor doze unice la voluntari, sub formă de supozitoare şi microclisme. În fig. 2 sînt redate curbele simulate ale

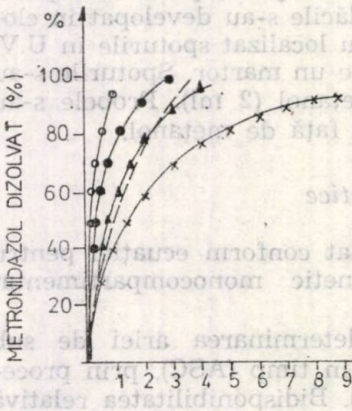


Fig. 1. — Curbele de dizolvare *in vitro* a metronidazolului din supozitoare cu particule cu mărimea sub 60 microni (·), şi între 100—250 microni ( ), precum şi din suspensia apoasă a microclismelor (0).

Tabelul I

Valorile constantelor de viteză a dizolvării in vitro a metronidazolului din formele farmaceutice cercetate pentru administrare rectală

Forma farmaceutică	Constanta vitezei de dizolvare, k_d (min^{-1}) ± D.S.	Coeficientul de variaţie %
Supozitoare (mărimea particulelor sub 60 microni)	0,533±0,0082	15,4
Supozitoare (mărimea particulelor: 100—250 microni)	0,356±0,035	9,8
Suspensie apoasă (microclismă cu particule sub 60 microni)	1,450±0,120	14,5

Tabelul II

Valorile parametrilor biofarmaceutici ai metronidazolului administrat la subiecţi umani în doză unică de 500 mg sub formă de comprimate orale şi supozitoare pe cale rectală

Parametrul biofarmaceutic	*Subiectul*									
	oral	*rectal*	*oral*	*rectal*	*oral*	*rectal*	*oral*	*rectal*	*oral*	*rectal*
ASC_0^{00} ($\mu g.ml^{-1}.h^{-1}$)	41,896	35,731	152,952	120,85	87,818	74,532	183,31	103,21	93,314	103,48
k_a (ore^{-1})	1,011	0,9275	0,765	0,3431	2,719	1,8694	0,8456	0,379	0,9836	0,6443
k_{el} (ore^{-1})	0,1755	0,1544	0,1311	0,1326	0,0940	0,0877	0,0888	0,0598	0,1001	0,1077
t_{pic} (ore)	2,1	2,3	2,8	4,5	0,5	1,7	2,98	5,8	2,6	3,3
BD_{rel} (%)	100	85,28	100	79,01	100	84,87	100	59,18	100	111,01

ASC = aria de sub curba concentraţiilor serice ale metronidazolului după o doză unică; k_a = constanta vitezei de absorbţie, de ordinul întîi; k_{el} = constanta vitezei de eliminare din organism, de ordinul întîi; t_{pic} = timpul în care se atinge concentraţia serică maximă = $= k_a \frac{1}{-k_{el}} . \ln \frac{k_a}{k_{el}}$; BD_{rel} = biodisponibilitatea relativă, faţă de doza unică intravenos ($ASC_{i.v.} = 120,19 \mu g.ml^{-1}.h^{-1}$) conform (8).

Tabelul III

Parametrii biofarmaceutici ai metronidazolului administrat la subiecţi umani în doză de 500 mg pe cale rectală sub formă de supozitoare şi microclismă
(suspensie apoasă)

Parametrul biofarmaceutic	*Subiectul*					
	1		2		3	
	Supozitor	*Suspensie*	*Supozitor*	*Suspensie*	*Supozitor*	*Suspensie*
ASC_0^{00} ($\mu g/ml^{-1}.h^{-1}$)	95,938	100,90	76,78	90,32	193,88	146,06
k_a (ore^{-1})	1,384	1,968	1,126	2,082	0,772	4,418
k_{el} (ore^{-1})	0,091	0,099	0,093	0,118	0,061	0,062
t_{pic} (ore)	2,1	1,6	2,4	1,5	3,6	0,98
BD_{rel} (%)	95	100	85	100	132	100

Semnificaţia parametrilor = conform tabelului II.

concentrațiilor serice ale metronidazolului pentru un regim de doze repetate sub formă de supozitoare în scheme diferite de administrare zilnică, precum și valorile experimentale găsite la lotul de voluntari la care s-a folosit una din schemele de administrare teoretice. În fig. 3 sînt redate curbele simulate ale concentrațiilor serice ale metronidazolului după administrarea de doze repetate sub formă de microclisme.

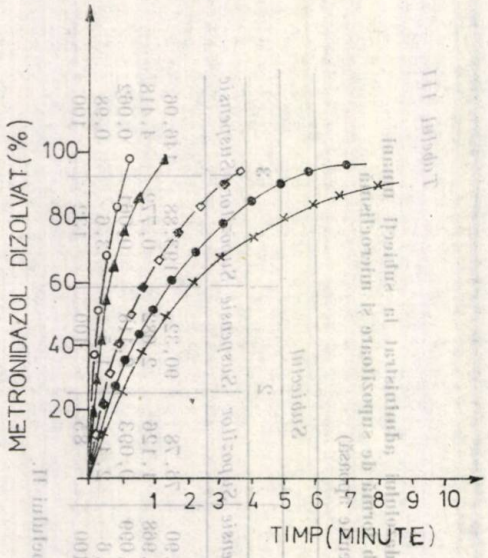


Fig. 2. — Curbele simulate ale concentrațiilor serice ale metronidazolului în cazul administrării de doze repetate rectal sub formă de supozitoare și valorile experimentale găsite la pacienți după administrare conform schemei teoretice (·). Parametrii utilizați în calculul farmacocinetic : biodisponibilitatea absolută (comparativ cu doza intravenoasă) = F = 0,6 ; constanta vitezei de absorbție = k_a = 0,7 ore^{-1} ; constanta vitezei de eliminare = k_{el} = 0,1 ore^{-1} ; $A_o = B_a = \pm 22,2$; Doza = 500 mg metronidazol ; schema de administrare : 2 × 1 supozitor a 500 mg la orele 7 și 20 (. . .) ; 3 × 1 supozitor a 500 mg la orele 7 ; 16 și 20 (—) ; CMI = concentrația minimă inhibitoare = 6,2 micrograme per mililitru.

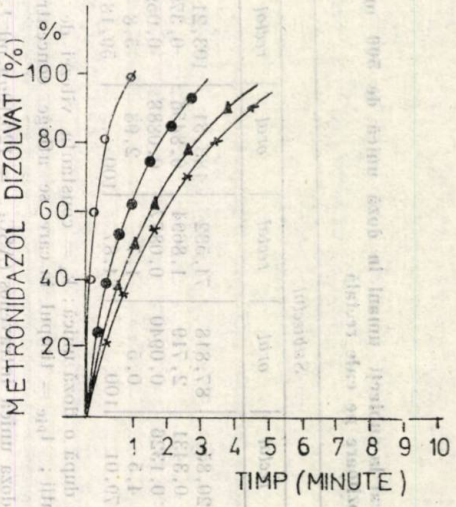


Fig. 3. — Curbele simulate ale concentrațiilor serice ale metronidazolului, calculate cu ajutorul parametrilor farmacocinetici, în cazul administrării de doze repetate pe cale rectală, sub formă de microclisme, cu o suspensie de metronidazol. Parametrii utilizați în calcul : biodisponibilitatea absolută = F = 0,75 ; k_a = 2 ore^{-1} ; k_{el} = 0,1 ore^{-1} ; A_o = B = $\pm 22,2$; doza = 500 mg ; schema de administrare : 2 × 1 microclismă cu 500 mg la orele 8 și 20 ; CMI = concentrația minimă inhibitoare = 6,2 micrograme per mililitru.

DISCUȚIA REZULTATELOR

S-au constatat diferențe în disponibilitatea *in vitro* a metronidazolului din preparatele cercetate, determinate de tipul formei farmaceutice, precum și de formularea acestora. Astfel, viteza de dizolvare este mai mare în cazul suspensiei sub forma microclismei comparativ cu supozitoarele, precum și în cazul utilizării unor particule ale metronida-

zolului cu grad de dispersie mai mare (fig. 1, tabelul I). Ca urmare, în cercetările *in vivo* s-au folosit preparate în care metronidazolul era micronizat.

Biodisponibilitatea relativă a metronidazolului din supozitoare, în comparaţie cu comprimatele orale, a fost de aproximatix 90% (tabelul II). Se poate aprecia astfel faptul că după administrarea rectală, absorbţia metronidazolului este corespunzătoare. În cercetări anterioare, noi am constatat că biodisponibilitatea metronidazolului din comprimatele orale este aproximativ 90% faţă de doza administrată intravenos (8, 9). În cazul administrării rectale se constată că viteza de absorbţie a metronidazolului este mai mică decît după administrarea orală, fapt reflectat de mărimea constantelor de viteză ale absorbţiei şi de valorile timpilor de instalare a maximului concentraţiilor medicamentoase serice (tabelul II şi tabelul III). Totuşi, în cazul administrării metronidazolului sub formă de microclisme, valorile parametrilor biofarmaceutici sînt apropiate de cele ale comprimatelor orale, ceea ce arată avantajele acestui mod de administrare în medicaţia pe cale rectală. Pentru a aprecia influenţa biodisponibilităţii şi a regimului de administrare a dozelor asupra nivelelor medicamentoase ale metronidazolului, în cazul medicaţiei pe cale rectală, s-au calculat curbele teoretice ale nivelelor serice după administrarea în doze repetate sub formă de supozitoare (fig. 2) şi microclisme (fig. 3). Se constată că în cazul supozitoarelor platoul se realizează după două zile în cazul unei scheme de două administrări pe zi, în timp ce instalarea sa are loc din prima zi, într-un regim de trei administrări zilnice. Verificarea acestei ultime scheme la lotul de pacienţi a dovedit că nivelul seric medicamentos este superior concentraţiei minime inhibitorii a germenilor anaerobi sensibili la metronidazol de 6,2 micrograme per mililitru. În cazul administrării de microclisme, simularea cu ajutorul parametrilor farmacocinetici arată că nivelul platoului este atins în una-două zile după două administrări zilnice.

În *concluzie,* administrarea pe cale rectală a metronidazolului asigură o absorbţie corespunzătoare în circulaţia sistematică. Biodisponibilitatea metronidazolului este mai mică după administrarea pe cale rectală, în comparaţie cu calea orală, dar această diferenţă poate fi micşorată prin formularea corespunzătoare a medicamentului. În acest scop este avantajoasă micronizarea substanţei medicamentoase încorporate în forma farmaceutică de tip supozitor, sau administrarea de microclisme.

BIBLIOGRAFIE

1. GOLDMAN P. — *New Engl. J. Med.*, 1980, *303*, 1 212—1 218.
2. RODGERS J., ROSS D., MC NAUGHT W., GILLESPIE G. — *Brit. J. Surg.*, 1979, *66*, 425—427.
3. ELDER M. G., KANE J. L. — În : Metronidazole (sub red. Phillips I., Collier J.), Academic Press, Londra, 1979, p. 55—58. Royal. Society of Medicine International Congress and Symposium Series no. 18.
4. HOUGHTON G. W., TEMPLETON R. — *J. Antimicrob. Chemother.*, 1978, *4*, Suppl. C., 91—96.
5. HOUGHTON G. W., THORNE P. S., SMITH J., TEMPLETON R., COOK P. J., JAMES I. M. — În : Metronidazole (sub red. Phillips I., Collier J.), Academic Press, Londra, 1979, p. 41—44. Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series, no. 18.
6. TEMPLETON R. — În : Metronidazole (sub red. Finegold S. M.), Proceedings of the International Metronidazole Conference, Montreal, 1977, *Excerpta Medica,* 1977, 24—49.

7. BERGAN T., ARNOLD E. — *Chemotherapy*, 1980, *26*, 231—241.
8. POP R. D., LEUCUȚA S. E., CARDAN E., SURCEL V. — Farmacocinetica metronidazolului administrat în doză unică și doze repetate la voluntari. Congresul Național de Farmacie, București, 1984.
9. LEUCUȚA S. E., POP R. D., CARDAN F., GRASU A., BALOESCU C. — Biodisponibilitatea metronidazolului din comprimate orale administrate la subiecți umani. Sesiunea științifică a ICSMCF, București, 1984.
10. LEUCUȚA S. E. și colab. — Dosar O.S.I.M., 1984.
11. WELLING P. G., MONRO A. M. — Arzneimittel Forsch., 1972, *22*, 2 128—2 132.
12. LEUCUȚA S. E., POP R. D. — Farmacocinetica, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1981.

Articol intrat în redacție la 18.V.1984.

Indicele de clasificare : 547.784.2:615—014.181—033

SUMMARY

S. S. Leucuța, R. D. Pop, E. Cardan — BIOAVAILABILITY OF METRONIDAZOL ADMINISTERED BY RECTAL ROUTE TO HUMAN SUBJECTS

Comparative investigations were carried out on the bioavailability of metronidazol administered by rectal route in a single 500 mg dose, in suppositories or microenemas, and of metronidazol oral tablets. Serum metronidazol was determined chemically after thin layer chromatographic separation. Bioavailability from suppositories prepared with caco butter was approximately 80—90% and that in microenemas approximately 85—95% of the oral tablets. The speed of absorption in the general circulation is greater with the microenema than with the suppositories but in both cases slower than from the tablets administered by oral route. Increase in the degree of dispersion of metronidazol particles augments the efficiency of absorption by rectal route. The administration of repeated metronidazol doses by rectal route, in suppositories or microenemas, gives therapeutical levels en plateau, justifying this route as an alternative in infections with anaerobic microorganisms sensitive to metronidazol.

РЕЗЮМЕ

С. Е. Леукуца, Р. Д. Поп, Е. Кардан — БИОНАЛИЧНОСТЬ МЕТРОНИДАЗОЛА, АДМИНИСТРИРОВАННЫЙ РЕКТАЛЬНО ЧЕЛОВЕЧЕСКИМ СУБЪЕКТАМ

Исследовалось бионаличность метронидазола, администрированный ректально человеческим субъектам небольшой дозы 500 мг, в виде суппозиторий и микроклизмах, сравнительно бионаличности таблеток. Количественное определение метронидазола сыворотки осуществилось химическим способом, после предварительного разделения хроматографией тонкого слоя. Установилось что бионаличность метронидазоля в суппозиториях, приготовленные на какаоевым масле приблизительно 80—90%, а в микроклизмах приблизительно 85—95%, сравнительно с таблетками. Скорость абсорбции в общей циркуляции является больше в случае микроклизмах чем суппозиториях, но в обеих случаев меньше чем у таблеток. Повышения степени дисперсии частиц метронидазола способствует повышению эффективности абсорбции ректальным путем . Администрирование метронидазол повторными дозами ректально, в виде суппозиторий или микроклизмах, ведет к осуществлению терапевтических уровнях в плато, что оправдает ректальное применение при инфекций анаеробными зародышам, чувствительные к метронидазолю.

Studiul formării sărurilor lipofile ale derivaţilor benzodiazepinici cu coloranţii azoici şi utilizarea acestora în scopul microdozării Medazepamului

Agnes Blazsek-Bodó, Ilona Kiss, Judit Józsa

Disciplina de controlul medicamentelor,
Facultatea de Farmacie, Tg. Mureş

Substanţele organice cu funcţii bazice au capacitatea de a se protona cu acizi, formînd săruri. În mod asemănător cu acizii anorganici, substanţele organice cu grupări funcţionale acide pot protona de asemenea baza organică. Datorită însă caracterului hidrofob al moleculelor reactante, sarea formată va avea un caracter hidrofob, fiind solubilă în solvenţii organici, ex. $CHCl_3$, CH_2Cl_2 1—5. Pe acest principiu se bazează titrarea bifazică a bazelor organice cu DOSS, sau cu laurilsulfat de Na, respectiv determinarea spectrofotometrică a sării lipofile, formată cu un colorant indicator, ales în mod adecvat 6—9.

Cunoscînd faptul că formarea sării lipofile este determinată de bazicitatea relativă a moleculei de dozat, precum şi de caracterul acid al colorantului utilizat, ne-am propus studierea posibilităţii de formare a unor săruri între substanţele medicamentoase din grupa benzodiazepinelor (Medazepam, Clordiazepoxid, Diazepam, Nitrazepam, Oxazepam) şi coloranţii azoici sulfonaţi : metilorange, tropeolina 00, tropeolina 000, negru de eriochrom T, Ponceau 4 R şi roşu de naftol. La un pH acid, moleculele derivaţilor benzodiazepinici se protonează şi reacţionează cu indicatorii azoici sulfonaţi. Reacţia de formare a sării decurge stoichiometric, numai în cazul în care molecula de determinat are un caracter bazic suficient de pronunţat, iar volumul molecular al sării lipofile este mare.

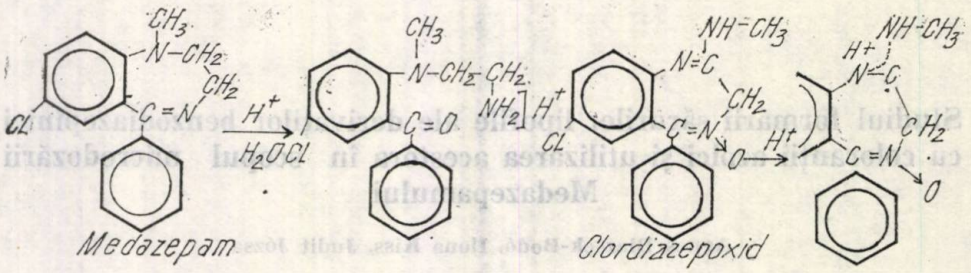
Se constată că dintre derivaţii benzodiazepinici studiaţi bazicitatea cea mai mare o prezintă Medazepamul (în mediu acid formează o amină alifatică), respectiv Clordiazepoxidul, din cauza prezenţei aminei alifatice secundare din heptaciclu (10).

Grupările electrofile (C = O, —OH, —Cl, $—NO_2$) prezente în molecula Diazepamului, Oxazepamului şi Nitrazepamului reduc bazicitatea relativă a întregii molecule, astfel reacţiile cu coloranţii azoici sulfonaţi nu decurg stoichiometric, determinarea finală nefiind cantitativă.

Colorantul azoic trebuie să conţină grupări acide (sulfonice), care îi asigură solubilitatea în apă (insolubilitate în $CHCl_3$), în schimb, sarea

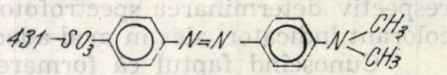
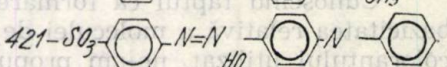
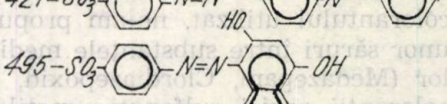
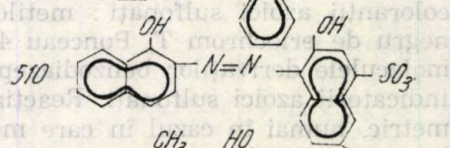
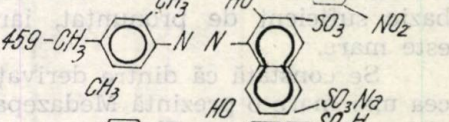
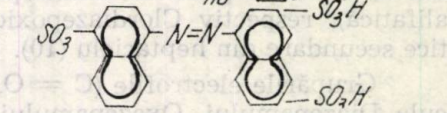
lipofilă formată este insolubilă în apă. Cu cît volumul molar al reactanţilor este mai mare, cu atît sarea lipofilă va fi mai puţin solubilă în apă.

Încercînd stoichiometria reacţiei de formare a sării lipofile, formate între Medazepam şi indicatorii azoici sulfonaţi, trecuţi în tabelul I,



Tabelul I

Culoarea la absorbţia sărurilor lipofile formate între Medazepam şi coloranţii azoici

Nr. crt.	Indicatorul	Culoarea sării formate în $CHCl_3$ (pH=1)	λ_{max}	Formula structurală a colorantului azoic
1.	Metilorange	galbenă	431	
2.	Tropeolina OO	galbenă	421	
3.	Tropeolina OOO	portocalie	495	
4.	Eriochrom negru roşu sînge		510	
5.	Ponceau 4 R	portocaliu	459	
6.	Roşu naftol			

se constată în fiecare caz formarea unei substanţe extractibile cu cloroform, cu λ_{max} bine definit, cu excepţia roşului naftol, care cu toate că prezintă un volum molar mare, prezenţa a trei grupări sulfonice asigură solubilitatea în apă şi a sării formate, care nu mai este extractibilă în $CHCl_3$. Curbele de absorbţie ale sărurilor liposolubile formate între Medazepam şi indicatorii redaţi în tabelul I sînt reprezentate în figurile 1,

2 și 3. Comparînd sensibilitatea curbelor de absorbție din figurile 1, 2 și 3 se constată că dozarea cu tropeolina 000 și negrul de eriochrom T are sensibilitatea cea mai mare. Cantități de 7—8 μg/ml Medazepam prezintă o excitație în jur de 0,5, pe cînd sensibilitatea celorlalți indicatori este mult mai mică. Astfel, pentru scopuri de dozare a Medazepamului propunem ca reactiv negrul de eriochrom T, sau tropeolina 000.

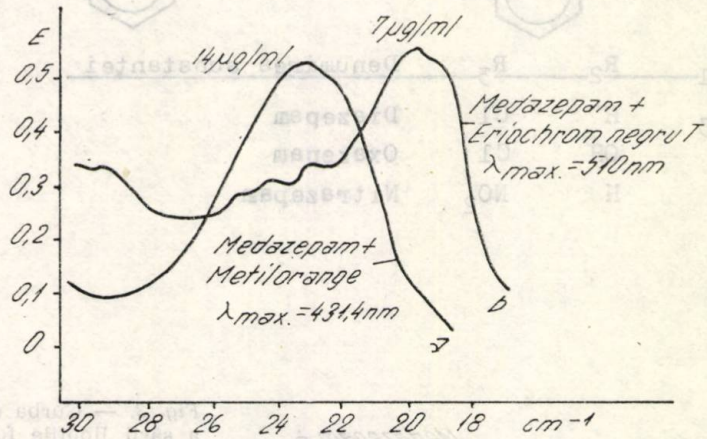


Fig. 1. — Curba de absorbție a sării lipofile formate între : a. Medazepam și metilorange ; b. Medazepam și negru de eriochrom T.

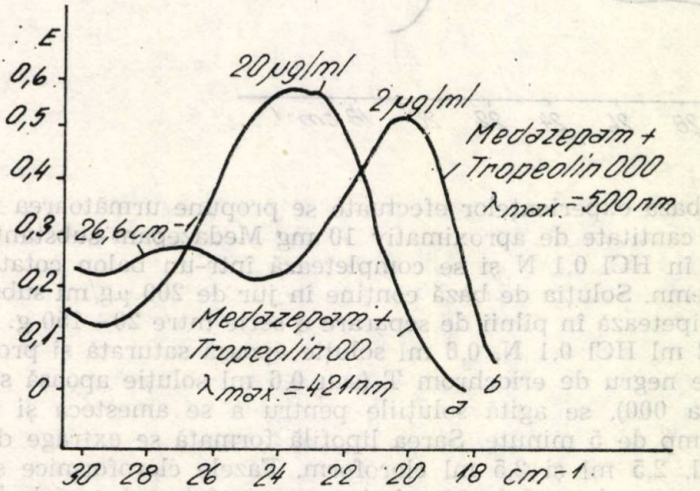
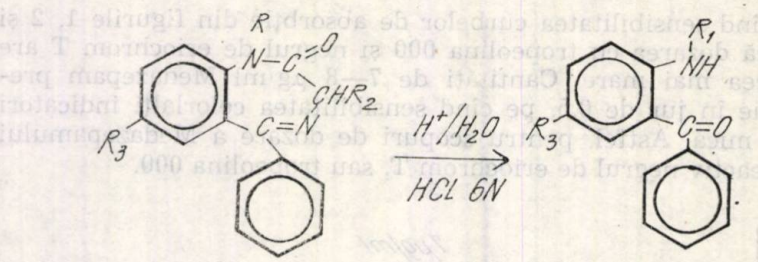


Fig. 2. — Curba de absorbție a sării lipofile formate între : a. Medazepam și tropeolina 00. b. Medazepam și tropeolina 000.

Hidroliza totală a derivaților benzodiazepinici (fierbere cu HCl 6 N) duce la formarea benzofenonelor substituite, cu caracter slab bazic și volum molecular redus, din care cauză acest produs nu formează săruri lipofile cu coloranții studiați, fapt pentru care nu se propune fierberea substanței de dozat în mediu de HCl, înainte de dozare.



R_1	R_2	R_3	Denumirea substanței
CH_3	H	Cl	Diazepam
H	OH	Cl	Oxazepam
H	H	NO_2	Nitrazepam

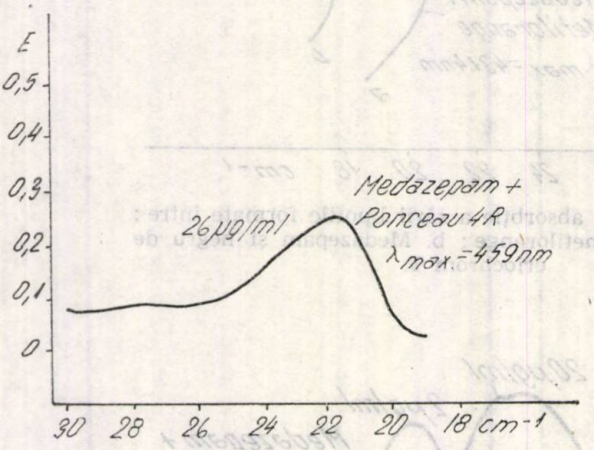


Fig. 3. — Curba de absorbție a sării lipofile formate între Medazepam și Ponceau 4 R.

Pe baza experiențelor efectuate se propune următoarea metodă de lucru : o cantitate de aproximativ 10 mg Medazepam substanță se solubilizează în HCl 0,1 N și se completează într-un balon cotat de 50 ml pînă la semn. Soluția de bază conține în jur de 200 µg/ml substanță, din care se pipetează în pîlnii de separare o serie între 20—150 g. Se adaugă pînă la 2 ml HCl 0,1 N, 0,6 ml soluție apoasă saturată și proaspăt preparată de negru de eriochrom T (sau 0,6 ml soluție apoasă saturată de tropeolina 000), se agită soluțiile pentru a se amesteca și se lasă în repaus timp de 5 minute. Sarea lipofilă formată se extrage de 3 ori cu cîte 5 ml, 2,5 ml și 2,5 ml cloroform. Fazele cloroformice separate și reunite se completează la 10 ml și se spectrofotometrează la 510 nm (în cazul utilizării negrului de eriochrom T), sau la 495 nm (lucrînd cu tropeolina 000).

Curbele de etalonare obținute cu cei doi indicatori sînt redate în figura 4. Ecuația dreptei de calibrare, valoarea E^{1+}_{1cm} calculată pe baza datelor experimentale sînt redate în tabelul II.

Tehnica de lucru prevăzută în vederea determinării curbei de etalonare servește și în cazul dozării Medazepamului, substanță medicamentoasă.

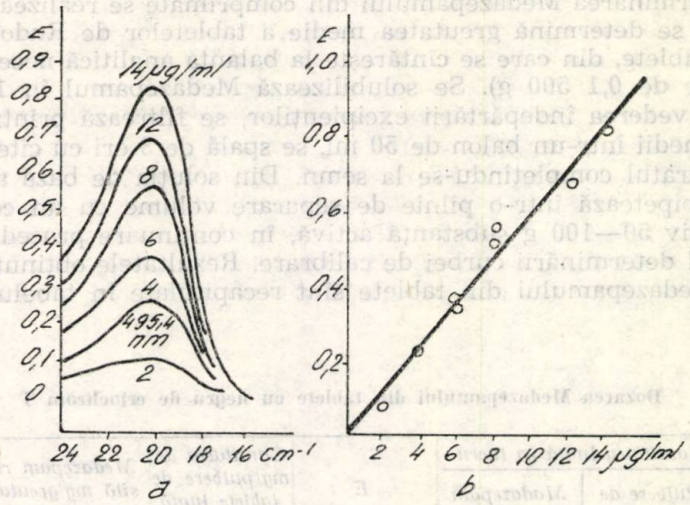


Fig. 4.1

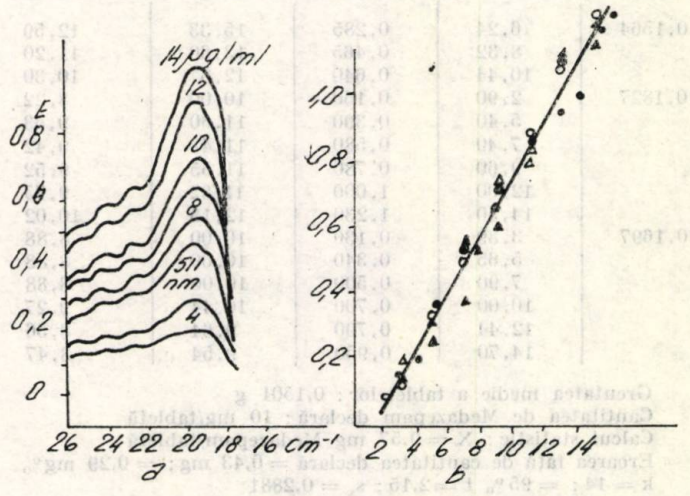


Fig. 4.2

Fig. 4. — Curbele de calibrare ale dozării : 1. Medazepamului cu tropeolina 000 495, 4 nm ; 2. Medazepamului cu negru de eriochrom T la 511 nm.

Tabelul II

Ecuația dreptelor de calibrare și valorile $E^{1\%}_{1\,cm}$ a sărurilor lipofile formate între Medazepam și negru de eriochrom T, respectiv Medazepam și tropeolina 000

	Ecuația dreptei de calibrare	*r*	$E^{1\%}_{1\,cm}$	λ *max*
Medazepam + negru de eriochrom T	$y = (0,0906 \pm 0,0038)x - (0,134 \pm 0,035)$	0,992	805	510
Medazepam + tropeolina 000	$y = (0,0605 \pm 0,0039)x - (0,0115 \pm 0,0342)$	0,9917	568	495

Determinarea Medazepamului din comprimate se realizează în felul următor : se determină greutatea medie a tabletelor de Rudotel, pulverizînd 5 tablete, din care se cîntăreşte la balanţa analitică necesară dozării (în jur de 0,1 500 g). Se solubilizează Medazepamul în 10 ml HCl 0,1 N, în vederea îndepărtării excipienţilor, se filtrează printr-un filtru cu porii medii într-un balon de 50 ml, se spală de 3 ori cu cîte 5 ml HCl 0,1 N, filtratul completîndu-se la semn. Din soluţia de bază astfel obţinută, se pipetează într-o pîlnie de separare volume cu un conţinut de aproximativ 50—100 g substanţă activă, în continuare procedîndu-se ca şi în cazul determinării curbei de calibrare. Rezultatele obţinute în cazul dozării Medazepamului din tablete sînt recapitulate în tabelul III.

Tabelul III

Dozarea Medazepamului din tablete cu negru de eriochrom T

Cantitatea luată în lucru		*E*	*Cantitatea de mg/pulbere de tablete luată în lucru*	*Medazepam regăsită mg/greutatea medie de tablete*
Pulbere de tablete g	*Madazepam calculat g/ml*			
0,1564	6,24	0,285	15,33	12,59
	8,32	0,465	13,60	11,20
	10,44	0,640	12,57	10,30
0,1827	2,90	0,160	10,00	8,22
	5,40	0,390	11,60	9,53
	7,40	0,580	11,43	9,42
	9,60	0,780	11,55	9,52
	12,00	1,000	11,82	9,75
	14,50	1,230	12,15	10,02
0,1697	3,39	0,130	10,00	8,88
	5,65	0,340	10,00	8,88
	7,90	0,500	10,00	8,88
	10,00	0,700	10,44	9,27
	12,44	0,790	9,64	8,56
	14,70	0,950	9,54	8,47

Greutatea medie a tabletelor : 0,1501 g
Cantitatea de Medazepam declară : 10 mg/tabletă
Calcul statistic : X = 9,57 mg Medazepam/tabletă
Eroarea faţă de cantitatea declară = 0,43 mg ; = 0,29 mg%
k = 14 ; = 95% t = 2,15 ; s_x = 0,2881
A = 9,57 mg ± 0,288

Cantitatea de 9,57 mg Medazepam/tabletă este o valoare reală, deoarece prin titrare bifazică realizată cu DOSS 0,005 M, am obţinut de asemenea o cantitate mai mică de principiu activ, decît 10 mg/tabl. declarat (9,43 ± 0,192 mg pe tabletă) (9).

Metoda determinării Medazepamului cu tropeolina 000 a fost publicată de Beltagy (11), utilizînd însă metoda de lucru mai laborioasă decît cea propusă de noi, fapt pentru care rezultatele nu sînt atît de sensibile şi reproductibile.

Spectrul de absorbţie al sării lipofile diferă de spectrul Medazepamului înregistrat în mediu de HCl 0,1 N (în UV λ_{max} = 253,9 nm, iar în vizibil λ_{max} = 459 nm), precum şi de cel al negrului de eriochrom T, (λ_{max} în UV este între 200—214 nm, unde prezintă un palier drept, iar în vizibil λ_{max} = 511 nm) (fig. 5).

Sarea lipofilă, Medazepam-negru de eriochrom T, în $CHCl_3$ are λ_{max} la 256 nm, 413,6 nm, 435 nm și 510 nm (lungimea de undă cu absorbanța maximă).

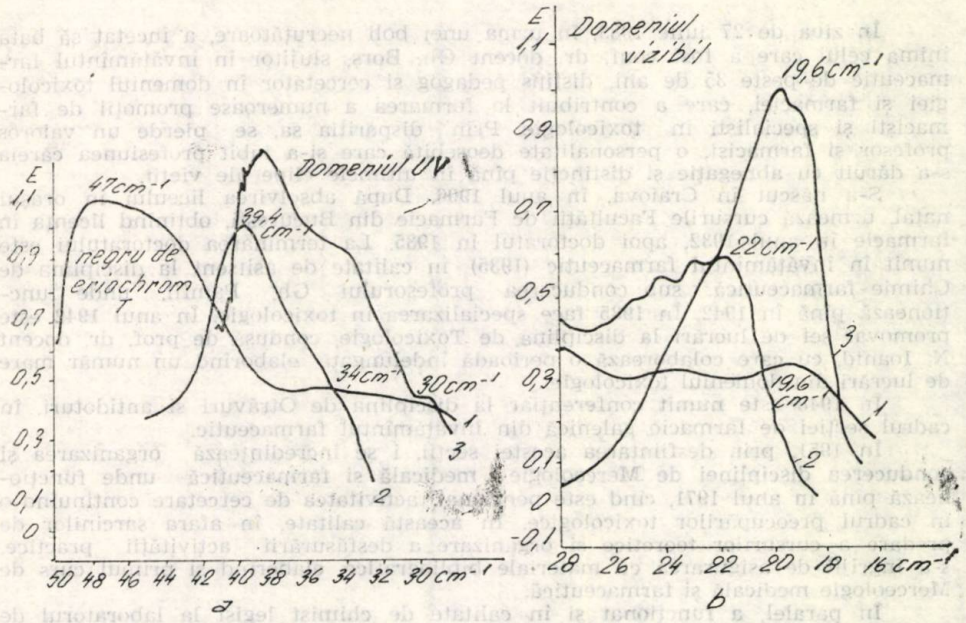


Fig. 5. — Curbele de absorbție în domeniu UV (a) și vizibil (b) ale substanțelor următoare : 1. Negru de eriochrom T ; 2. Medazepam în mediu HCl 0,1 N ; 3. Sarea liposolubilă formată între Medazepam-negru de eriochrom T, extrasă în $CHCl_3$.

Rezultatele experimentale dovedesc, că pe baza formării sării lipofile între Medazepam și negrul pe eriochrom T (respectiv tropeolina 000) se realizează o dozare spectrofotometrică sensibilă a substanței medicamentoasă (2 μg/ml). Determinarea fiind parțial selectivă, nu este influențată de prezența Diazepamului, Oxazepamului și Nitrazepamului, precum de produșii lor de hidroliză. În afară de dozarea Medazepamului din forme farmaceutice, metoda elaborată poate fi folosită și în analize toxicologice.

BIBLIOGRAFIE

GRAF E., RÖNSERG G. W. — *Pharmazie*, 1970, 25/10, 608.
GRAF E. — *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, 1965, 105, 785.
GRAF E., VOGT S., BURK C. — *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, 1967, 107, 38.
GRACZA L., LÖRINCZ C. — *Acta pharm. hung.*, 1964, 34, 19.
KAKAC B., VEJDELEK Z. — „Farbreaktionen in der spektrofotometrischen Analyse organischer Verbindungen", Fischer Verlag, Veb, Gustav, Jena, 1980.
PELLERIN F., MANCHERON D., DOMAY D. — *Ann. pharm. franç.* 1972, 30/6, 429.
PELLERIN F., GAUTIER J. A., DOMAY D. — *Ann. pharm. franç.* 1964, 22, 495.
BLAZSEK-BODO A., JOZSA J., KISS I. — Revista Medicală, 1980, 26/1, 69.
BLAZSEK-BODO A., JOZSA J., KISS I. — Revista Medicală, Tg. Mureș, 1984 (sub tipar).
MÖHRLE H., SCHITTENHELM D., GUNDLACH P. — *Arch. der Pharm.*, 1972, 365, 108.
BELTAGY Y. A., ISSO A., RIDA S. M. — *Pharmazie*, 1976, 31, 484.

Articol intrat în redacție la : 11. VI. 1984.

Indicele de clasificare : 615.789:545.21

Necrolog

Conf. Dr. Docent **Gh. Borş**

În ziua de 27 iulie 1983, în urma unei boli necruţătoare, a încetat să bată inima celui care a fost conf. dr. docent Gh. Borş, slujitor în învăţămîntul farmaceutic de peste 35 de ani, distins pedagog şi cercetător în domeniul toxicologiei şi farmaciei, care a contribuit la formarea a numeroase promoţii de farmacişti şi specialişti în toxicologie. Prin dispariţia sa, se pierde un valoros profesor şi farmacist, o personalitate deosebită care şi-a iubit profesiunea căreia s-a dăruit cu abnegaţie şi distincţie pînă în ultimele clipe ale vieţii.

S-a născut în Craiova, în anul 1906. După absolvirea liceului în oraşul natal, urmează cursurile Facultăţii de Farmacie din Bucureşti, obţinînd licenţa în farmacie în anul 1932, apoi doctoratul în 1935. La terminarea doctoratului este numit în învăţămîntul farmaceutic (1935), în calitate de asitsent la disciplina de Chimie farmaceutică sub conducerea profesorului Gh. Pamfil, unde funcţionează pînă în 1942. În 1935 face specializarea în toxicologie. În anul 1942 este promovat şef de lucrări la disciplina de Toxicologie, condusă de prof. dr. docent N. Ioanid, cu care colaborează o perioadă îndelungată, elaborînd un număr mare de lucrări din domeniul toxicologiei.

În 1948 este numit conferenţiar la disciplina de Otrăvuri şi antidoturi, în cadrul secţiei de farmacie galenică din învăţămîntul farmaceutic.

În 1951, prin desfiinţarea acestei secţii, i se încredinţează organizarea şi conducerea disciplinei de Merceologie medicală şi farmaceutică unde funcţionează pînă în anul 1971, cînd este pensionat, activitatea de cercetare continuînd-o în cadrul preocupărilor toxicologice. În această calitate, în afara sarcinilor de predare a cursurilor teoretice şi organizare a desfăşurării activităţii practice, s-a îngrijit de asigurarea cu materiale bibliografice, elaborînd şi primul curs de Merceologie medicală şi farmaceutică.

În paralel, a funcţionat şi în calitate de chimist legist la laboratorul de Toxicologie al Institutului Medico-legal, din 1935 pînă în 1967, elaborînd o serie de lucrări de analiză a otrăvurilor şi diferitelor substanţe, lucrări care au îmbunătăţit metodologia folosită curent în laboratoarele toxicologice.

Conf. dr. Gh. Borş a desfăşurat o susţinută şi meritorie activitate de cercetare ştiinţifică, elaborînd singur sau în colectivul condus de prof. N. Ioanid un număr mare de lucrări ştiinţifice originale, peste 140, publicate în revistele de specialitate din ţară şi străinătate.

Dintre aceste lucrări se remarcă temele abordate ca : repartizarea şi influenţa putrefacţiei asupra acidului cianhidric şi interpretarea rezultatelor din punct de vedere chimico-juridic asupra fenolului, nitrililor, digitoxinei, oleandrinei, acţiunea dstructvă post-mortem asupra unor substanţe (alcool metilic, etilic, stricnină, salicilate etc.).

A modificat metoda clasică sulfonitrică de distrugere a materiilor organice pentru cercetarea sărurilor de bariu în cazuri de intoxicaţie, elaborînd şi o metodă de dozare a acestu cation. A contribuit la cercetări în problema saturnismului, aducînd rezolvări originale. Unele cercetări s-au referit la otrăviri cu medicamente (yohimbina, pentetrazol, apiol, clorat de potasiu, emetic, scopolamină, meprobamat, cocaină etc.), intoxicaţii cu diferite substanţe (săruri de taliu, crom, nitroderivaţi, derivaţi clorurati, hdrocarburi aromatice). A aplicat metode şi tehnici moderne la separarea şi dozarea diferitelor substanţe folosite curent în activitatea de laborator toxicologic (spectrofotometria la dozarea parationului, compuşilor organofosfatici, nicotinei, itrili etc., separări cromatografice la derivaţi barbiturici, tranchlzante, nsectede organoclorurate etc.).

Conf. dr. Gh. Borş a dat dovada unor caltăţi morale deosebite care i-au atras stima şi aprecierea colaboratorilor şi celor care l-au cunoscut. A fost un exemplu de disciplină în muncă.

Pentru activitatea desfăşurată, pentru modul în care şi-a îndeplinit sarcinile, a fost distins cu premii şi medalii.

Prin plecarea sa din mijlocul nostru, profesia farmaceutică a suferit o grea pierdere, dar el va continua să fie prezent printre noi prin opera sa ştiinţifică, prin sufletul său bun şi plin de omenie. Îi vom purta o veşnică amintire, rămînînd un îmbold viu pentru generaţiile de farmacişti.

Conf. dr. *Th. Stan*

Conținutul în acid ascorbic la plantele din trunchiul melophyta. Nota II. Conținutul în acid ascorbic al unor plante din erdinele Malvales, Geraniales și Tricocceae

Lucreția Guți

Facultatea de Farmacie I.M.F. — București

REZUMAT

S-a determinat conținutul în acid ascorbic la 18 specii de plante din ordinele Malvales, Geraniales, Tricocceae.

Conținutul în acid ascorbic al acestor plante a variat între 83—1 109 mg pentru 100 g produs uscat, conținut ce condiționează un metabolism nespecializat, cu slabe tendințe spre specializare.

Conținutul în acid ascorbic al plantelor din ordinul Malvales (de 590—276 mg pentru 100 g produs uscat) alături de prezența mucilagiilor subliniază mai bine metabolismul nespecializat al acestor plante și ridică valoarea lor terapeutică.

Plante medicinale
Extracte
Acidum ascorbicum

Din punct de vedere biochimic, Blagovescenschi consideră că Malvalele fac parte dintre plantele cu metabolism nespecializat, deoarece la aceste plante nu s-au găsit nici alcaloizi, nici terpene citrice, nici saponine. După caracterul fermenților respiratori, aceste plante aparțin tipului de plante ce conțin peroxidaze.

De asemenea, nici la speciile de plante din familiile Linaceae și Oxalidaceae, din ordinul Geraniales, care sînt mai simple din punct de vedere morfologic nu s-au găsit produși de metabolism specializat, deoarece glicozidele cianogene ale Linaceelor au o structură foarte simplă și sînt substanțe intermediare ale metabolismului azotat.

În ceea ce privește familia Euphorbiaceae, aceasta este considerată de unii autori (Wettstein) ca foarte veche, iar de alții (Busch) ca o grupă tînără ce provine din Malvales. Din punct de vedere biochimic numai unii dintre reprezentanți au caracter de metabolism specializat (Crotonus, Ricinus, Euphorbia etc.) iar Buxaceels sînt foarte puțin studiate.

În legătură cu prezența acidului ascorbic la plantele din ordinul Malvales și Tricocceae nu am găsit date în literatură.

Determinările făcute la genuri diferite și la mai multe specii ale unui gen, m-au condus la rezultatele din tabelul I iar din analiza rezultatelor obținute rezultă :

— Conținutul în acid ascorbic al plantelor din ordinul Malvales variază în limite apropiate și anume 590—276 mg la 100 g produs uscat sau 240—89 mg la 100 g produs proaspăt.

Tabelul I

Conținutul în acid ascorbic la unele plante din ordinele Malvales, Geraniales și Tricocceae

Nr. crt.	*Denumirea plantei*	*Organul studiat*	*Umiditate*	*Data determinării*	*Acid ascorbic mg %*	
					Produs proaspăt	*Produs cu umiditate 0*
1	Althea oficinalis L	frunză	73	2/VII	75	276
2	Althea rosea L (nalbă de grădină)	frunză	76	19/VI	87	364
		floare	78		106	484
		fruct	71		—	83
3	Althea canabina L	frunză	74	19/VI	131	504
4	Malva silvestris L	frunză	74	19/VI	128	493
		tulpină	82		88	487
		fruct	70		88	292
5	Tilia silvestris L (tei)	frunză	43	8/VI	288	400
		floare	51		93	190
		bractee	46		149	275
6	Hibiscus syriacus L	frunză	78	9/VI	132	599
		floare	80		43	214
7	Abutilon avicennae L	frunză	78	17/VI	63	288
8	Geranium roberțianum	frunză	72	20/VI	95	341
9	Erodium cicutarium L (pliscul cucoarei)	partea supraterestră	80	20/VI	64	318
10	Pelargonium zonale L	,,	86	25/VI	68	445
11	Linum austriacum L (in)	,,	68	20/VI	303	658
12	Oxalis stricta L (măcrișul iepurelui)	,,	85	20/VI	111	739
13	Tropaelum majus L (condurul doamnei)	frunză	89	17/VI	122	1 105
14	Peganum Marmala L	frunză	62	20/VI	90	238
		fruct	71	17/VIII	86	297
15	Euphorbia cyparissias L	partea supraterestră	87	10/V	—	605
16	Ricinus communis L (ricin)	frunză	75	17/VIII	277	1 109
		pețiol	89		29	259
17	Mercurialis perrenis L	partea supraterestră	80	17/VIII	202	1 010
18	Buxus sempervirena L	frunză	65	10/V	140	400
		frunză	65	12/VI	93	193

Plantele din ordin caracterizate printr-un metabolism nespecializat conțin cantități însemnate de mucilagii, substanțe pentru care frunzele de nalbă sînt oficinale. Conținutul în acid ascorbic, alături de prezența mucilagiilor subliniază mai bine metabolismul nespecializat al acestor plante și ridică valoarea lor terapeutică. În recoltarea și condiționarea acestor

produse oficinale, ar trebui să se ţină seama şi de conţinutul maxim în acid ascorbic al acestor plante.

— Genurile *Geranium, Erodium* şi *Pelargonium* au un conţinut asemănător de acid ascorbic (341 mg%, 318 mg% şi 445 mg% raportat la produsul cu umiditate 0).

— Genurile Linum, Oxalis şi Tropaelum sînt mult mai bogate în acid ascorbic (658—1 105 mg%, raportat la produsul cu umiditate şi 303 122 mg la 100 raportat la produsul uscat).

— Frunzele şi fructele de *Teganum Marmala* au un conţinut asemănător de acid ascorbic (238 mg la 100 g de frunză şi 297 mg la 100 g fructe), conţinut ce este condiţionat de prezenţa harcinei, alcaloid cu structură simplă.

— Conţinutul în acid ascorbic determinat la cele 4 genuri de plante ce aparţin ordinului Tricocceae, caracterizează pentru respectivele organe vegetative (frunze, peţiol etc.) un metabolism nespecializat.

CONCLUZII

1. S-a determinat conţinutul în acid ascorbic în 27 de organe vegetative, ce aparţin la 23 de specii de plante din ordinele Malvales, Geraniales şi Tricocceae.

2. Conţinutul în acid ascorbic al acestor plante a variat între 100—1 100 mg acid ascorbic pentru o sută grame produs uscat.

3. Plantele din ordinul Malvales, Geraniales, Tricocceae se caracterizează printr-un conţinut mediu în acid ascorbic, conţinut ce condiţionează un metabolism nespecializat sau cu slabe tendinţe spre specializare.

Articol intrat în redacţie la 28.V.1984.

Indicele de clasificare : 615.356C:615.32

SUMMARY

Lucreţia Istrătescu Guţi — ASCORBIC ACID CONTENT IN MELOPHYTA PLANTS. NOTE II. ASCORBIC ACID CONTENT OF SOME PLANTS OF THE MALVALES, GERANIALES AND TRICOCCEAE ORDERS

The ascorbic acid content was determined in 18 species of the Malvales, Geraniales and Tricocceae orders.

The ascorbic acid content of these plants ranged from 83 to 1109 mg per 100 g dry product, content that conditions an unspecialized metabolism, with weak tendencies towards specialization.

The ascorbic acid content of the Malvales plants (590—276 mg/100 g dry product) next to the presence of mucilages emphasizes still better the unspecialized metabolism of these plants and raises their therapeutical value.

РЕЗЮМЕ

Лукреция Истрэтеску Гуци — СОДЕРЖАНИЕ АСКОРБНОЙ КИСЛОТЫ У РАСТЕНИЙ МЕЛОФТНОГО СТВОЛА. ЗАМЕТКА II. СОДЕРЖАНИЕ АСКОРБНОЙ КИСЛОТЫ НЕКОТОРЫХ РАСТЕНИЙ ПОРЯДОК МАЛВАЛЕС, ГЕРАНИАЛЕС И ТРИКОЧЧЬЕ

Определилось содержаним аскорбной кислоты у 18 специй растений происхождения Малвалес, Гераниалес, Трикоччее.

Содержание аскорбной кислоты этих растений колебалось между 83—1 109 мгр на 100 гр сухого изделия, содержание, обусловливающее неспециализированный метаболизм с легкими тенденциями к специализации.

Содержание аскорбной кислоты растений порядка Малвалес (по 590—276 мгр на 100 гр сухого изделия) вместе с присутствием слизей лучше подчеркивается неспециализированного метаболизма этих растений и повышает их терапевтическое значение.

RECENZIE

THE CLINICAL RESEARCH PROCESS IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY (PROCESUL CERCETĂRII CLINICE ÎN INDUSTRIA FARMACEUTICĂ)

Marcel Dekker

Inc., New York — Basel, 1984, vol. 19

În cadrul unei largi colecții „Drugs and the pharmaceutical sciences" (Medicamente și științe farmaceutice) a apărut recent cel de al 19-lea volum cu titlul de mai sus.

Volumul, editat de Gary M. Matoren, cuprinde 27 de capitole (530 pagini) la care au colaborat 38 de personalități competente în problemele abordate.

În cadrul cărții sînt examinate secvențe de evenimente care să conducă la noi agenți terapeutici precum și la prezentarea metodologiei procesului de cercetare clinică. Scopul cărții este de a servi ca sursă de referință pentru colaborări multidisciplinare în procesul de cercetare industrială și clinică.

Deși problemele abordate sînt diferite, ele converg spre evidențierea interdependenței dintre cercetarea industrială și cea clinică în vederea obținerii de noi medicamente. Se pot reda, pe scurt, titlurile capitolelor înscrise : Farmacogenologia : elaborarea industrială a medicamentului nou ; Planificarea cercetării și perspective ; Revedere istorică ; Probleme legale și etice în cercetarea clinică ; Implicațiile social-psihologice ale cercetării clinice ; Coordonarea proiectului clinic ; Protocolul și forma de descriere a cazului ; Date de management clinic și design-ul în procesul cercetării clinice ; Pregătirea documentării ; Farmacologie clinică ; Procesul de monitorizare ; Evaluarea inocuității medicamentului și implicații pentru investigarea clinică : Considerații speciale de dispunerea medicamentului ; Elaborarea produsului ; Fișa cercetării medicamentului ; Supravegherea medicamentului pus în comert ; Garantarea calității cercetării ; Rolul organizațiilor de cercetare prin contract ; Afaceri reglementare cu medicamente ; Relația de marketing cu cercetarea clinică ; Impactul industriei farmaceutice asupra îngrijirii sănătății și economia îngrijirii sănătății ; Rolzl FDA (Food and drug administration) în procesul de cercetare clinică ; Farmacia clinică și relațiile ei cu cercetarea clinică ; Împrejurări favorabile de dezvoltare în cercetarea clinică industrială ; Orientări recente : impactul împrejurărilor asupra strategiilor de cercetare și productivitate, și în încheiere „o vedere spre viitor".

Prin conținutul ei, cartea prezintă interes pentru persoanele care lucrează în industria chimico-farmaceutică, pentru cercetătorii din clinici, medici, farmaciști și alte persoane care au contingență cu cercetarea industrială a medicamentului și cea clinică.

I. Popa

Studiul farmacologic experimental al unor structuri noi derivați de oxi-bis-benzen. Acțiunea anticonvulsivantă (nota II)

Lucia Murgu, D. Dobrescu, V. Stoicescu, St. Cilianu, Gabriela Funieru

Laboratorul de farmacodinamie, Facultatea de Farmacie, București, I.C.C.F. București și disciplina de matematică I.M.F., București

REZUMAT *Lucrarea se ocupă de cercetarea farmacologică experimentală a 4 structuri noi, derivați de oxi-bis-benzen. Se studiază toxicitatea acută la șoareci în administrare orală și i.p., ca și acțiunea anticonvulsivantă în convulsiile prin pentetrazol, nicotină, șoc psihomotor și supramaximal. Derivatul cu radicalii terțbutil și fenoxiacetic s-a dovedit eficient în convulsiile prin pentetrazol și nicotină, iar cel cu constituenții-acid nicotinic și clor activ în convulsiile prin electroșoc, chiar și la latență lungă.*

Benzen
Farmacologie
Experiment
Anticonvulsivante

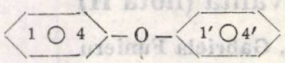
Cercetarea de față s-a efectuat ca urmare a unui studiu prealabil a unei game largi de substanțe noi sintetizate cu structuri de oxi-bis-benzen. Din *screening*-ul farmacologic s-au detașat patru substanțe (notate convențional 1.9 ; 1.32 ; 9.18 ; 13.2), ca prezentînd interes din punct de vedere al acțiunii lor anticonvulsivante (tabelul I) (4, 6). Pentru acestea s-au efectuat toxicitatea acută la șoareci și testele clasice privind acțiunea anticonvulsivantă : antagonizarea convulsiilor produse de pentetrazol, nicotină, șocul psihomotor și șocul supramaximal (2, 1, 5).

Toxicitatea acută s-a efectuat la șoareci cu greutăți cuprinse între 18 și 20 g împărțiți în loturi de 10 și urmăriți timp de 48 ore. Administrarea substanțelor s-a făcut i.p. în soluție de DMSO (substanțele sînt insolubile în apă) în volum de 0,05 ml/10 g sau oral, în suspensie apoasă cu 5% gumă arabică în volum de 0,2 ml/10 g. Rezultatele sînt consemnate în tabelul II — calcularea DL_{50}, făcîndu-se după metoda grafică. Exprimarea în mg/kilocorp.

Antagonizarea convulsiilor prin pentetrazol — testul s-a efectuat pe șoareci (18—20 g) în loturi de 10, comparativ cu trimetadiona administrată în doze diferite și pe aceeași cale, ca și substanțele de cercetat. Convulsiile au fost provocate prin pentetrazol pentru care s-a stabilit DE_{50} (doza convulsivantă), în administrare subcutanată 0,1 ml/10 g. Substanțele cercetate s-au administrat oral, suspensie apoasă cu 5% gumă arabică, cu 2 ore înaintea agentului convulsivant, în doze ce reprezintă 10% din DL_{50} sau 368 mg/kilocorp (doza eficientă pentru trimetadionă indicată de literatură) (3). Șoarecii au fost supravegheați

Tabelul I

Structurile chimice ale substanțelor studiate

	Poziția	Radicali	Produs
	3	$-CH_3$	1.9
	4′	$-NH-CO-CH_2-O-$	
	6′	$-Cl$	
	1	$-CH_2-C(CH_3)_2$	1.32
	4′	$-NH-CO-CH_2-O-$	
	6′	$-Cl$	
	1	$-CH_2-C(CH_3)_2$	9.18
	4′	$-NH_2-HCl$	
	1	$-Cl$	13,2
	4′	$-NH-CO-$	

Tabelul II

Toxicitatea acută la șoarece (DL_{50}-mg/kilocorp)

Substanța	Calea de administrare	
	Oral	i.p.
1.9	3 000	2 754
1.32	3 000	1 778
9.18	850	81
13.2	2 000	199,5

30 minute, notînd numărul animalelor care fac convulsii (ca și secundele scurse de la administrarea pentetrazolului pînă la apariția convulsiilor) și a celor care mor. Rezultatele sînt prezentate în tabelul III — din care se observă că 2 din substanțele cercetate (1.32 ; 9.18) se apropie de nivelul de acțiune al trimetadionei.

Antagonizarea convulsiilor nicotinice — experimentarea este efectuată tot pe șoareci (18—20 g, loturi de 10), substanța etalon tot trimetadiona, agentul convulsivant nicotina administrată în doză de 27 mg/kilocorp s.c., 0,1 ml/10 g, iar substanțele de cercetat au fost administrate oral, suspensii apoase în gumă arabică (5%), 368 mg/kilocorp — 0,1 ml/10 g cu 3 ore înaintea agentului convulsivant (s-a procedat la fel și pentru etalon). Animalele au fost urmărite 30 minute cu notarea numărului de șoareci care fac convulsii (secunde necesare apariției acestora) și a celor care mor. Rezultatele sînt consemnate în tabelul III din care se observă acțiunea evidentă a substanței 1.32.

Tabelul III

Acțiunea anticonvulsivantă (procente)

Substanță	Doza mg/kilocorp	Pentetrazol		Nicotină	
		Convulsii	Letalitate	Convulsii	Letalitate
Trimetadiona	10	0	0		
	100	10	0		
	368	*70*	*100*	22,5	5
	450	60	100		
1.9	275	20	66		
	368	0	80	0	10
1.32	150	0	0		
	177	0	66		
	368	*60*	*100*	*40*	*30*
	450	0	100		
9.18	10	0	0		
	150	0	0		
	368	*60*	*100*	0	20
	450	30	100		
13.2	20	0	33		
	368	30	100	10	20

Antagonizarea convulsiilor provocate prin electroșoc

A. Cu ajutorul unui aparat generator de impulsuri aranjat pe următorii parametri : curent rectangular, 10 stimuli/animal 0,4 sec. durata stimulului, intensitatea 96 v (amplitudinea), frecvența curentului 6 Hz, s-a provocat șocul psihomotor la șoareci, cu notarea procentului de indivizi care fac stare cataleptică (6), ca și durata acesteia (în secunde). Substanța etalon a fost trimetadiona administrată ca și substanțele de cercetat în doze diferite, începînd cu 100 mg/kilocorp pînă la 450 mg/kilocorp, oral suspensii apoase cu 5% gumă arabică, 0,1 ml/10 g cu 3 ore înainte de aplicarea electroșocului. Aceloraşi animale li s-a aplicat electroșocul și după 24 ore. Rezultatele sînt consemnate în tabelul IV. A prezentat acțiune substanța 13.2 (comparabil cu trimetadiona), pentru care s-a calculat și DE_{50} egală cu 350 mg/kilocorp, iar trimetadiona 235 mg/kilocorp. De remarcat este păstrarea efectului substanței 13.2 și după o latență de 24 ore.

B. Cu ajutorul aceluiași aparat, mutat pe alți parametri-stimul rectangular, frecvența 100 Hz, durata 1 ms, durata trenului de impulsuri 0,33 sec., intensitatea 100 mA, aplicat 5 impulsuri/animal — s-a realizat șocul supramaximal, cu notarea procentelor de animale care fac

convulsii clonice, tonico-clonice (la un impuls, la al 2-lea ş.a.m.d.), letalitatea. În tabelul IV sînt redate rezultatele mai sumar, cu referire doar la convulsiile tonico-clinice în general şi la letalitate. Etalonul a fost fenobarbitalul în doze de 10, 50 mg/kilocorp, administrat ca şi substanţele în condiţiile experienţei A. S-a evidenţiat a avea acţiune tot substanţa 13.2 DE_{50}=166 mg/kilocorp, iar fenobarbitalul DE_{50}=1 mg/kilocorp.

Tabelul IV

Acţiunea anticonvulsivantă (electroşoc-procente)

Substanţă	Doza mg/kilocorp	Şoc psihomotor 3 ore/24 ore	Şoc supramaximal	
			Convulsii	Letalitate
Trimetadiona	350	60/5		
fenobarbital	10		80	80
	50		100	100
1.9	350	10/0	0	0
1.32	350	10/0	0	0
9.18	350	10/5	0	0
13.2	350	*50/30*	*60*	*20*

CONCLUZII

S-a cercetat prin experimentări farmacologice evidenţierea acţiunii anticonvulsivante a unor structuri noi, derivaţi de oxi-bis-benzen. În antagonizarea convulsiilor produse prin pentetrazol şi nicotină s-au detaşat derivaţii substituiţi în poziţia 1 cu radicalul terţbutil (1.32 ; 9.18) şi în special cel care prezintă la gruparea aminică din poziţia 4 minute radicalul fenoxiacetic (1 : 32), acţiune comparativă cu trimetadiona. Această substanţă prezintă avantajul unei toxicităţi orale reduse (peste 3 000 mg/kilocorp DL_{50}).

În convulsiile produse prin electroşoc (şocul psihomotor şi supramaximal) prezintă interes substanţa cu substituenţii clor în poziţia 1 şi radicalul acidului nicotinic în 4 minute. Acţiunea acestei substanţe s-a remarcat şi prin menţinerea ei după 24 ore în şocul psihomotor.

Substanţele cercetate (1.32 ; 13.2), datorită toxicităţii reduse şi a efectului lor anticonvulsivant, experimental pot fi utilizate în convulsiile din diferite forme de epilepsie (micul sau marele rău epileptic).

BIBLIOGRAFIE

1. DOBRESCU D. — Farmacoterapie, Ed. medicală, Bucureşti, 1981.
2. GOODMAN L., GILMAN A. — The pharmacological basis of terapeutics, The MacMillan Company, New York, 1981.
3. LEMEIGNAN M. — Abord pharmacologique de l'étude du mecanisme de l'action convulsivante de l'amino-4-pyridine, *Thérapie*, 1971, 927—940.
4. MANTEGAZZA P. şi colab. — Methods in drug evaluation, North-Holland Publishing company, 1966, 263.
5. TAPPAZ M. şi colab. — Biochimie du systéme nerveux central. I. Action des convulsivants et d'anticonvulsivants sur des pyridoxalo-enzymes cerebrales. *Thérapie*, 1972, XXVII, 667—679.
6. TURNER A. R. — Screening methods in pharmacology, Academic Press, New York, 1965, p. 164.

Articol intrat în redacţie la 15.I.1984.

Indicele de clasificare : 547.532:615.789—092.259

Studii privind aplicarea RMN în impulsuri pentru determinarea gradului de alterare a unor medicamente

Denisa Mihele, St. Tămășdan, V. Mihele

Laboratorul de Chimie Sanitară, Facultatea de Farmacie București

REZUMAT *S-a determinat cu ajutorul spectrometrului de RMN în impulsuri tip AREMI-78, variația timpului de relaxare spin-rețea T_1 la soluțiile injectabile de : papaverină, insulină, vitamina B_1, vitamina B_2, vitamina B complex, vitamina C, vitamina D_2, în funcție de alterabilitatea acestor soluții. S-au efectuat aceste determinări în vederea stabilirii unei noi metode de determinări a alterabilității soluțiilor injectabile.*

În urma determinărilor efectuate constatăm că metoda RMN în impulsuri poate fi aplicată pentru determinarea alterabilității numai la unele soluții injectabile, cum ar fi : vitamina B_1, vitamina B_2 complex, insulină și papaverină. Ținînd cont de avantajele metodei, și anume : rapiditatea execuției (cîteva minute), metoda este nedestructivă (aceeași probă poate fi studiată și prin alte metode) și faptul că se poate aplica la fiole fără a le deschide, este suficient ca metoda să-și justifice aplicabilitatea și la un număr restrîns de soluții injectabile.

Alterarea medicamentelor
Rezonanță magnetică nucleară

Obiectivul cercetării îl constituie stabilirea unei noi metode de determinare a alterabilității soluțiilor injectabile.

Metoda RMN în impulsuri este o metodă fizică de investigare modernă, care are o largă aplicabilitate în multe domenii. Această metodă are avantajul că este rapidă, nedestructivă (aceeași probă poate fi studiată și prin alte metode) și se poate aplica la fiole fără a le deschide.

Principiul metodei constă în determinarea timpilor de relaxare spin-rețea T_1 sau(și) spin-spin T_2.

Acești parametrii de RMN caracterizează mișcările și gradele de libertate ale nucleelor de hidrogen, aflate în apa oricărei soluții injectabile. Mișcările sînt uneori influențate de produșii de alterare, care apar în timp în soluțiile injectabile.

În lucrarea de față s-au efectuat determinări ale timpului de relaxare spin-rețea T_1 la următoarele soluții injectabile : papaverină, insulină, vit. B_1, vit. B_2, vit. B complex, vit. C și vit. D_2.

TEHNICA DE LUCRU

Timpul de relaxare spin-rețea T_1 indică viteza de stabilire/scădere a magnetizării nucleelor paramagnetice (hidrogen) dintr-o probă pusă într-un cîmp magnetic H_0. Această magnetizare M_0 este proporțională cu cîmpul.

$$M_0 = {}_0H_0$$

Magnetizarea la un moment dat M(t) crește/scade exponențial cu constanta de timp T_1.

$$M_{(t)} = M_0 (1 - e^{-t/T_1})$$

Timpul T_1 este dat de viteza de schimb a energiei spinilor (nuclee de H) cu rețeaua (alți atomi din sistem), viteză care este influențată puternic de impuritățile paramagnetice care pot apare prin alterarea soluțiilor injectabile.

De exemplu, lumina descompune unele molecule, produce o ionizare care creează ioni paramagnetici.

Timpul de relaxare spin-rețea T_1 s-a determinat cu ajutorul spectrometrului AREMI-78, din dotarea noastră, construit de IFIN-București.

Pentru determinări s-a folosit programul 2, T_{1s}, care constă în aplicarea a două impulsuri de 90° (fig. 1), din care primul impuls anulează magnetizarea M_0, iar al doilea produce un semnal proporțional cu magnetizarea la timpul t.

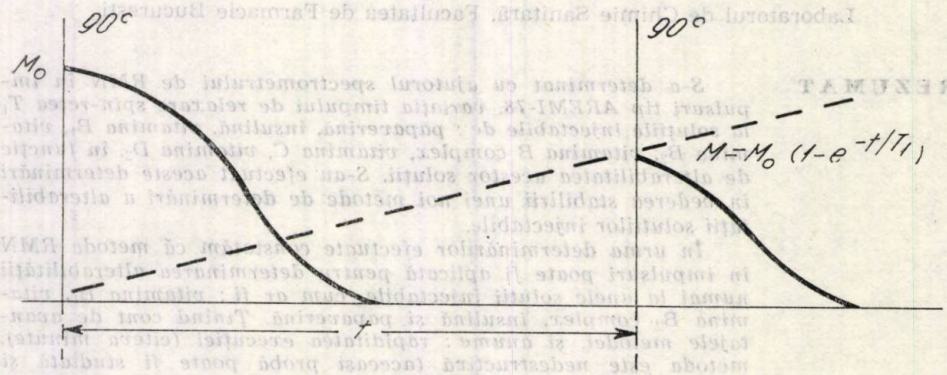


Fig. 1. — Programul de impulsuri folosit la determinarea lui T_1.

Timpul t crește în timpul măsurătorii luînd valorile t_0, 2 t_0, 3 t_0 ..... 16 t_0. Programatorul aparatului realizează creșterea automată a timpului t, precum și stocarea amplitudinilor corespunzătoare la adresele 0, 1, 2, 3, ... A, B, C, D, E, F, din memorie.

Se obține astfel o exponențială prin 16 puncte înregistrate la adresele acumulatorului de date. Aceste valori se scad din M_0 (obținut în absența primului puls A), se logaritmează și se reprezintă grafic (fig. 2).

Panta dreptei este dată de T_1, deoarece :

$$M = M_0 - M_0 e^{-t/T_1}$$

$$M_0 e^{-t/T_1} = M_0 - M$$

$$\ln M_0 - t/T_1 = \ln (M_0 - M)$$

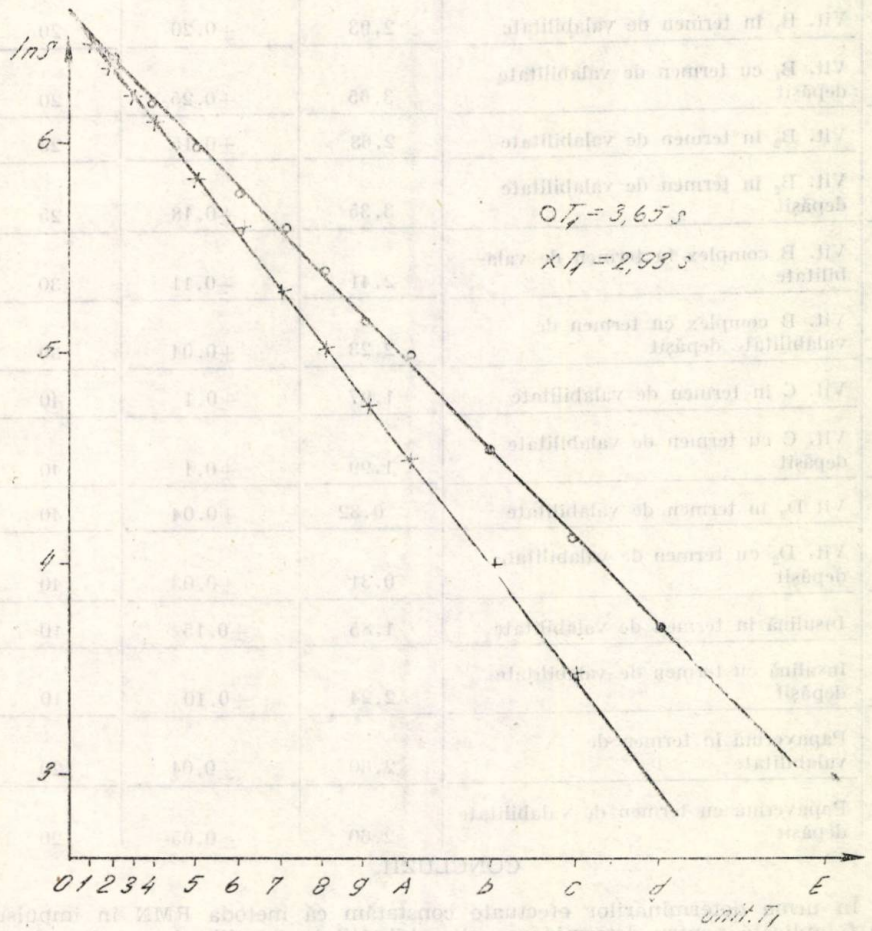
care este o dreaptă cu panta $-1/T_1$.

O metodă rapidă de calcul a timpului de relaxare T_1 constă în folosirea punctelor în grupa de cîte 3 echidistante în timp (t), utilizînd formula :

$$T_1 = \frac{t}{\ln \frac{A_1 - A_2}{A_2 - A_3}}$$

unde : A_1, A_2, A_3 sînt cele 3 amplitudini ; t = intervalul de timp dintre ele.

Cele 16 valori disponibile se pot grupa cîte 3, în felul următor : 6 valori cu intervale 5 t_0 între ele, 4 valori cu intervale 6 t_0 între ele şi 2 valori cu intervale 7 t_0 între ele. Se obţin astfel dintr-un set de 16 date, 12 valori pentru T_1, putînd astfel demonstra abaterea standard şi certitudinea că avem o singură exponenţială.



REZULTATE ŞI DISCUŢII

În urma determinărilor efectuate asupra soluţiilor injectabile de : papaverină, insulină, vit. B_1, vit. B_2, vit. B complex, vit. C şi vit. D_2, constatăm că valoarea timpului de relaxare spin-reţea T_1, la fiolele de vit. B_1 este puternic influenţată prin alterarea soluţiilor, crescînd de la 2,93 la 3,65.

La fiolele de vit. B_2 şi fiolele de insulină constatăm tot o creştere a valorilor lui T_1 prin alterarea soluţiilor, şi anume de la 2,68 la 3,35 şi respectiv de la 1,85 la 2,24.

La fiolele de vit. B complex şi papaverină constatăm o scădere a valorilor lui T_1, prin alterarea soluţiilor, şi anume, de la 2,41 scade la 2,23 şi respectiv de la 2,83 la 2,60.

În schimb, la fiolele de vit. C şi D_2 nu s-au obţinut modificări ale valorii timpului de relaxare spin-reţea T_1 prin alterarea soluţiilor (tabelul I).

Evident, metoda nu poate fi aplicată la orice soluţie injectabilă. Trebuie, ca în urma alterării soluţiei, să rezulte impurităţi paramagnetice care să influenţeze acest parametru de RMN în impulsuri. Ţinînd însă cont de avantajele enunţate mai sus, este suficient să găsim cîteva cazuri pentru ca metoda să-şi justifice aplicabilitatea.

3 — c. 1058

Tabelul I

Nr. crt.	Produsul	T_1 sec.	S	Nr. determinări
	Vit. B_1 în termen de valabilitate	2,93	±0,20	20
1	Vit. B_1 cu termen de valabilitate depăşit	3,65	±0,25	20
	Vit. B_2 în termen de valabilitate	2,68	±0,15	25
2	Vit. B_2 în termen de valabilitate depăşit	3,35	±0,18	25
	Vit. B complex în termen de valabilitate	2,41	±0,11	30
3	Vit. B complex cu termen de valabilitate depăşit	2,23	±0,04	30
	Vit. C în termen de valabilitate	1,97	±0,1	40
4	Vit. C cu termen de valabilitate depăşit	1,99	±0,1	40
5	Vit D_2 în termen de valabilitate	0,32	±0,04	40
	Vit. D_2 cu termen de valabilitate depăşit	0,31	±0,03	40
6	Insulină în termen de valabilitate	1,85	±0,15	10
	Insulină cu termen de valabilitate depăşit	2,24	±0,10	10
	Papaverină în termen de valabilitate	2,60	±0,04	20
7	Papaverină cu termen de valabilitate depăşit	2,60	±0,05	20

CONCLUZII

În urma determinărilor efectuate constatăm că metoda RMN în impulsuri poate fi aplicată pentru determinarea alterabilităţii la soluţiile de vit. B_1, vit. B_2, şi insulină, cînd valorile timpului de relaxare spin-reţea T_1 cresc semnificativ şi la fiolele de vit. B complex şi papaverină, cînd aceste valori scad.

În schimb la fiolele de vit. C şi D_2 nu se produc modificări ale valorilor timpului de relaxare spin-reţea T_1 prin alterarea soluţiilor.

BIBLIOGRAFIE

1. ABRAHAM A. — The principles of Nuclear Magnetism, Oxford Cloredon Press, New York, 1961.
2. ANDREW E. R. — Nuclear Magnetic Resonance, University Press, Cambridge, 1955.
3. FARRAR T. C., BECKER E. D. — Pulse and Fouriei Trans farm. NMR, Academic Press Inc., New York, 1971.
4. HARRIS R. K., NEWMAN R. H. — *J. Mogn. Resonance*, 1976, 24, 449.
5. IEHACI F. — *Stud. Cercet. Fiz.*, 1974, 26, 517.
6. MIHELE V., WEINER M. — *Stud. Cercet. Fiz.*, 1969, 21, 371.
7. MIHELE V., WEINER M. — *Stud. Cercet. Fiz.*, 1970, 22, 471.
8. URSU L. — La Resonance Paramagnetique electronic, Dunod, Paris, 1968.

Articol intrat în redacţie la 12.X.1984.

Indicele de clasificare : 615.44:616—073.812

Studiul radioactivității naturale a speciei *Atropa belladonna* L dezvoltată în diverse regiuni și controlul principiilor sale active

V. Lambrino *, Gh. Dumitru **, Rodica Păun **

Laboratorul de Chimie Organică, Facultatea de Farmacie București

REZUMAT *Sînt prezentate studii privind radioactivitatea naturală a speciei* Atropa belladonna *dezvoltată în trei regiuni (două de munte și una de șes). S-a determinat inițial conținutul în principii active, după care a fost identificat din frunze și rădăcină, prin cromatografie în strat subțire, alcaloidul principal, atropia. Au fost folosite un nou material cromatografic — bentonita, în comparație cu silicagelul, iar ca martori, produsele românești Lizadon și Fobenal, precum și sulfat de atropină pură.*

Studiul radioactivității naturale a scos în evidență faptul că specia din regiunile muntoase (Măgurele și Cristian-Brașov) prezintă o radioactivitate de 2—2,5 ori mai mare decît a speciei din regiunea de șes (Cernica-București).

Belladonna
Radioactivitate naturală

Una dintre problemele cele mai acute care au fost puse oamenilor de știință la terminarea celui de al doilea război mondial a constat în stabilirea coeficientului de periculozitate radioactivă a plantelor, ca urmare a exploziilor de la Hiroșima și Nagasaki (5, 8, 10, 11, 12) (2, 3, 6, 7, 16, 18).

Numeroase studii au scos în evidență radioactivitatea ridicată pe care o prezentau culturile, atît datorită prafului radioactiv, cît și deșeurilor radioactive provenite de la experiențele nucleare efectuate fie în scopurile militare, fie în scopuri științifice.

Prezența unei radioactivități crescute a dat naștere la studii și cercetări practice necesare decontaminării acestor culturi și reducerii radioactivității la nivelul dozimetric admisibil (2, 3, 5, 7).

Plantele medicinale, la rîndul lor, au suferit o modificare a radioactivității datorită, în parte, cauzelor expuse mai sus (12, 13).

În vederea folosirii lor pentru extragerea principiilor active și utilizarea în industria medicamentelor, se cere ca plantele să nu prezinte o radioactivitate peste dozele admisibile.

* Facultatea de Farmacie, I.M.F. București.
** Institutul Agronomic, București.

Deoarece fondul cosmic, începînd din 1945, a crescut simțitor, s. impunea să se stabilească cu cît radioactivitatea plantelor medicinal: depășește fondul cosmic.

Studiul tuturor plantelor medicinale n-ar putea fi efectuat într-o viață de om, dacă ele ar fi studiate sistematic, în funcție de condițiile climaterice, la nivelul fondului cosmic, de natura solului, a plantei, de modul și anotimpul de recoltare etc.

Pentru aceste considerente, în prezenta lucrare ne-am propus stabilirea radioactivității unor plante medicinale mai des utilizate în practica farmaceutică.

Avînd în vedere faptul că stabilirea conținutului de principii active al unei plante necesită recoltarea și în funcție de anotimp, lucrarea s-a extins pe o perioadă destul de lungă.

Astfel, în primul an, a fost cercetată prezența unor radioizotopi ^{137}Cs, ^{90}Sr în specia *Atropa belladonna* din regiunile Cristian-Brașov, Cernica-București și Măgurele-Brașov.

La aceste plante s-au efectuat și stabilit următoarele :

1. Umiditatea, în procente.
2. Cenușa, în procente.
3. Principiile active (alcaloizi totali exprimați în % g hiosciamină).
4. Identificarea alcaloizilor.
5. Radioactivitatea plantei exprimată (^{137}Cs) gama și (^{90}Sr) beta.

Determinările s-au efectuat asupra frunzelor și rădăcinilor plantelor.

Uscate în condiții normale, la temperatura mediului ambiant, ele au constituit șase probe, care au fost notate astfel :

A. Proba de *folia* de *Atropa belladonna*, de la Cristian-Brașov.
B. Proba de *radix* de *Atropa belladonna*, de la Cristian-Brașov.
C. Proba de *folia* de *Atropa belladonna*, de la Măgurele-Brașov.
D. Proba de *radix* de *Atropa belladonna*, de la Măgurele-Brașov.
E. Proba de *folia* de *Atropa belladonna*, de la Cernica-București.
F. Proba de *radix* de *Atropa belladonna*, de la Cernica-București.

În cazul rădăcinilor, s-a îndepărtat în prealabil pămîntul prin spălare.

După uscare la temperatura mediului ambiant, li s-a determinat umiditatea, care poate fi urmărită în tabelul I.

Tabelul I

Umiditatea plantei Atropa belladonna în diferite regiuni

Natura și nr. probei	*Umiditatea %*	*Cenușa %*	*Regiunea*
A. folia	11,7	9,6	Cristian-Brașov
B. radix	7,6	9,8	Cristian—Brașov
C. folia	6,07	8,1	Măgurele—Brașov
D. radix	6,12	10,2	Măgurele—Brașov
E. folia	10,04	9,49	Cernica—București
F. radix	11,08	6,8	Cernica—București

Din acest tabel reiese că atît valorile umidității, cît și ale cenușii, se încadrează în limitele admise.

A doua analiză, foarte importantă, a constituit-o determinarea procentelor de cenușă. Analiza s-a efectuat după metoda clasică.

De asemenea, în tabelul I se pot urmări cantitățile de cenușă (date în procente) ale plantelor luate în studiu.

Metoda folosită pentru dozarea și extragerea principiilor active a fost cea indicată de Hogenauer și Flück (9).

Extragerea alcaloizilor s-a efectuat cu ajutorul unei soluții de H_2SO_4. După neutralizarea cu NH_3, se extrag din soluție alcaloizii cu ajutorul cloroformului.

Reziduul rezultat după evaporarea cloroformului a fost dizolvat în alcool. Se diluează cu apă distilată și se titrează cu o soluție de 0,01 N HCl, în prezența roșului de metil.

În tabelul II se poate urmări procentul de alcaloizi exprimați în hiosciamină a plantelor *Atropa belladonna* luate în studiu.

Tabelul II

Principiile active ale plantei Atropa belladonna din diferite regiuni

Natura și nr. probei	*Total alcaloizi exprimați în g% hiosciamină*	*Regiunea*
A. folia	0,35	Cristian — Brașov
B. radix	0,45	Cristian — Brașov
C. folia	0,30	Măgurele — Brașov
D. radix	0,45	Măgurele — Brașov
E. folia	0,33	Cernica — București
F. radix	0,56	Cernica — București

Comparînd rezultatele obținute pentru *folia* și *radix* al *Atropei belladonna* din regiunile Cernica-București, Cristian-Brașov și Măgurele-Brașov, se constată că valorile sînt foarte apropiate, ele integrîndu-se în normele Farmacopeii Române ed. a VIII-a, care prevăd minimum pentru *folia* de *Atropa belladonna* 0,30 g% alcaloizi totali, iar pentru *radix* 0,45 g% exprimați în hiosciamină (4).

IDENTIFICAREA ATROPINEI CU AJUTORUL CROMATOGRAFIEI ÎN STRAT SUBȚIRE

Pentru punerea în evidență a atropinei din principiile active extrase din *radix* sau *folia* de *Atropa belladonna* s-a folosit metoda cromatografiei în strat subțire. Ca material cromatografic s-a utilizat bentonita de Orașul Nou (ON), preparată conform brevetului de invenție nr. 65 962, în comparație cu silicagel G (1, 14).

Identificarea atropinei din principiile active extrase din plantă s-a efectuat în comparație cu spoturile de sulfat de atropină pură, precum și cu spoturile atropinei din medicamentul tipizat Lizadon ce conține atropină, amidopirină, papaverină și luminal, precum și cu spoturile Fobenalului, ce conține atropină și luminal.

Ca sisteme de migrare au fost folosite următoarele :

I. Cloroform-alcool etilic-acetonă-HCl (100 : 100 : 50 : 100) ;
II. Acetonă-cloroform-dietilamină (4 : 5 : 1) ;
III. Acetonă-benzen-eter-amoniac 25% (6 : 4 : 1 : 0,3).

Tabelul III

Substanța cercetată	*Sistemul de migrare (I, II, III) Natura substratului (ON, sil. G) și Rf-urile spoturilor*						*Reactiv Dragendorf modificat culoarea spotului*	*Reactiv Rodamin B + $AgNO_3$ + CH_3OH culoarea spotului*	*Observații*
	I		*II*		*III*				
	ON	*Sil. G*	*ON*	*Sil.G*	*ON*	*Sil. G*			
At = atropină	0,5	0,5	0,28	0,5	0,3	0,2	galben-portocaliu	galben-verzui	
Am = amidopirină	0,84	0,85	0,18	0,85	0,9	0,9	galben-portocaliu	negru	
F = papaverină	0,9	0,92	0,87	0,95	0,9	0,98	galben-portocaliu	galben-verzui	
Lu = Luminal	0,3	0,3	0,43	0,4	0,4	0,3	—	vișiniu	
Fo = Fobenal	—	—	—	—	—	—	At galben-portocaliu	galben-verzui Lu vișiniu	Rf-urile componenților Fobenalului și Lizadonului sînt identice cu ale martorilor
Li = Lizadon	—	—	—	—	—	—	At, Am, F galben-portocaliu	At, P, galben-verzui Am negru, Lu vișiniu	
F_A = *folia* Cristian-Brașov	0,5	0,5	0,28	0,5	0,3	0,2	galben-portocaliu	galben-verzui	F_A, R_B, F_C, R_D, F_E și R_F sînt extracte din *folia* și *radix* ale plantelor
R_B = *radix* Cristian-Brașov	0,5	0,5	0,28	0,5	0,3	0,2	galben-portocaliu	galben-verzui	
F_C = *folia* Măgurele-Brașov	0,5	0,5	0,28	0,5	0,3	0,2	galben-portocaliu	galben-verzui	
F_E = *folia* Cernica-București	0,5	0,5	0,28	0,5	0,3	0,2	galben-portocaliu	galben-verzui	
R_F = *radix* Cernica-București	0,5	0,5	0,28	0,5	0,3	0,2	galben-portocaliu	galben-verzui	

Ca reactivi au fost folosiți : reactivul Dragendorf modificat pentru evidențierea atropinei, amidopirinei, papaverinei, iar pentru luminal s-a utilizat reactivul format din Rodamină B 2%, azotat de argint 5% și metanol (8 : 2 : 2).

Developarea cromatoplăcilor s-a efectuat în două etape. În prima etapă au fost puse în evidență atropina, amidopirina și papaverina cu primul reactiv, iar după uscarea cromatoplăcilor, prin folosirea celui de al doilea reactiv, a apărut și spotul luminalului de culoare vișinie, în timp ce spoturile alcaloizilor atropinei și papaverinei din galben-portocaliu au trecut în galben-verzui, iar al amidopirinei, din galben-portocaliu s-a colorat în negru.

În tabelul III se pot urmări Rf-urile componentelor Lizadonului și Fobenalului, totodată ale alcaloizilor martori, cît și a atropinei din principiile active extrase din plante. Identificarea ei se face ușor prin simpla comparație a Rf-urilor cu Rf-urile martorilor. Astfel, se constată că Rf-urile spoturilor extractelor din *folia* și *radix* ale plantelor *Atropa belladonna* sînt identice cu ale probei martor de sulfat de atropină, cît și ale celor din Lizadon și Fobenal. De menționat că forma spoturilor diferă puțin după concentrația alcaloidului extras.

DETERMINAREA RADIOACTIVITĂȚII PLANTEI ATROPA BELLADONNA

Determinarea radioactivității speciei *Atropa belladonna* din regiunile menționate s-a efectuat asupra plantei uscate la 110°C și apoi calcinate la 400°C în capsulă de porțelan.

În vederea grăbirii calcinării, s-a folosit oxidarea cu H_2O_2. Temperatura de calcinare de 400°C a permis rămînerea în cenușă a ^{137}Cs.

Probele odată calcinate au fost supuse la măsurarea radioactivității lor, care s-a efectuat cu ajutorul unei instalații cu numărător electronic nuclear „Numedit 774" și sondă de scintilație cu cristal de KJ.

Măsurătorile au stabilit existența în plantele *Atropa belladonna* din cele trei regiuni a unor izotopi radioactivi beta și gama.

În tabelul IV se poate urmări activitatea în Ci/g cenușă a plantelor menționate.

Tabelul IV

Activitatea în Ci/g cenușă a plantelor studiate

Proba și locul culturii	*Activitatea în Ci/cenușă*		*Total Ci/g*
	(^{90}Sr)	(^{137}Cs)	
Cristian-Brașov	$18,5 \cdot 10^{-11}$	$1,7 \cdot 10^{-11}$	$20,2 \cdot 10^{-11}$
Măgurele-Brașov	$24,6 \cdot 10^{-11}$	$0,16 \cdot 10^{-11}$	$24,76 \cdot 10^{-11}$
Cernica-București	$8,7 \cdot 10^{-11}$	$2,6 \cdot 10^{-11}$	$10,3 \cdot 10^{-11}$

În urma analizei, rezultă că plantele din regiunea Brașovului prezintă o radioactivitate mult mai ridicată decît a celor din zona Cernica-

București, de unde se poate trage concluzia că plantele *Atropa belladonna* din regiuni de munte conțin un procent mai ridicat de radioizotopi, aproximativ de două ori mai mare decît cele din regiunile de șes.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — Brevet de Invenție nr. 65 962, 1971.
2. CHAMBERLAIN A. C. — United Kindom Atomic Energy, Autory-report, 1962, 1 122.
3. DUMITRU GH., FURNICĂ GH., CHIOTAN C., LAMBRINO VL. — Lucrări Științifice, Institutul Agronomic, Seria C, 1966, *IX*, 969—974.
4. * * * — *Farmacopeea Română*, ed. a VIII-a, București.
5. FEȚEANU, BĂDIȚOIU — *Rev. Sanit. Milit.*, 1964, 3, 423.
6. FURNICĂ GH., RACOVEANU N. — *Igiena (Buc.)*, 1963, XIII.
7. FURNICĂ GH., RACOVEANU N. — *Igiena (Buc.)*, 1963, *XII*, 2, 71.
8. GODEK I. — *Agrochimia*, 1971, 15.
9. HEGENEUER, FLÜCK — *Pharm. Acta helv.*, 1948, 23, 246.
10. HUMPREY H. I. — Precipitațiile radioactive, Ed. Politică, București, 1961, p. 123.
11. KIMI HONDA — Explosions nucléaires et retombées radioactives, Paris, 1959, p. 225.
12. KOUZINE A. — Les dangers des explosions nucléaires, Moscova, 1960.
13. LAMBRINO VL. și colab. — Radiotoxicologie, Ed. I.M.F. București, 1965.
14. LAMBRINO VL., URSU E., ȘTEFĂNESCU E. — *Chim. Anal.*, 1971, 3, 165—168.
15. LAMBRINO VL., DUMITRU GH. — Lucrări de Plan, 1971.
16. MARCOCI M., RĂDULESCU TH., ANDREESCU GH. — Comunicare la Simpozionul „Igiena radiațiilor", Cluj, 1971.
17. PETERSON K. R. — *Hlth. Phys.*, 1970, 18, 357—378.
18. RĂDULESCU TH., ANDREESCU GH., MARCOCI M. — Comunicare la Simpozionul „Igiena radiațiilor", București, 1970.

Articol intrat în redacție la 25.IV.1984.

Indicele de clasificare : 615.784.2:539.16

SUMMARY

V. Lambrino, Gh. Dumitru, Rodica Păun — STUDY OF THE NATURAL RADIOACTIVITY OF THE *ATROPA BELLADONA L.* SPECIES GROWN IN VARIOUS REGIONS AND CONTROL OF ITS ACTIVE PRINCIPLES

A study was carried out on the natural radioactivity of the *Atropa belladona* species, planted in three different regions (two mountain and one in the plains). The content in active principles was initially determined, then the principal alkaloid atropine was identified in the leaves and roots by thin layer chromatography. A new chromatographic material — bentonite — was used and compared with silica gel, and as controls the Romanian products Lizadon and Fobenal, as well as pure atropine sulfate.

The study of natural radioactivity revealed a 2- and 2,5-fold greater radioactivity in the mountain species (from Măgurele and Cristian, Brașov district) than in those grown in the plains.

РЕЗЮМЕ

В. Ламбрино, Г. Думитру, Родика Пэун — ИЗУЧЕНИЕ ПРИРОДНОЙ РАДИОАКТИВНОСТИ ВИДА *ATROPA BELLADONNA L.* РАЗВИТОГО В РАЗЛИЧНЫХ РАЙОНАХ, И НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ЕГО АКТИВНЫМИ ПРИНЦИПАМИ

Приведены исследования относительно природной радиоактивности вида *Atropa belladonna*, развитого в трех областях (две горных и одна равнинная). Вначале было установлено содержание активных принципов, после чего в листьях и корнях был идентифицирован, путем хроматографии, главный алкалоид — атропин. Был использован новый хроматографический материал — бентонит, в сравнении с силикагелью, а в качестве контроля — румынские продукты Лизадон и Фобенал, как и чистый сульфат атропина.

Изучение природной радиоактивности выявило тот факт, что виды горных районов (Мэгуреле и Кристиан — Брашов) характеризуются радиоактивностью в 2—2,5 раза больше вида равнинной зоны (Черника — Бухарест).

Cercetări spectrofotometrice asupra sistemului cobalt (II) — hidroxizina

Veronica Nacea, Ana Petrescu

Facultatea de Farmacie, I.M.F. Bucureşti

REZUMAT

Diclorhidratul hidroxizinei — medicament tranchilizant cu largi aplicaţii terapeutice — formează cu ionii cobalt (II) în mediu anhidru un compus colorat în albastru, compus a cărei compoziţie a fost studiată.

Au fost determinate raportul de reacţie şi constanta aproximativă de stabilitate cu ajutorul metodei variaţiilor continue Job. Domeniul de concentraţie optim a fost cuprins între 10^{-2} şi 10^{-3} M, iar valoarea constantei medii de stabilitate găsite de $2{,}42 \cdot 10^6$.

Hydroxyzinum
Spectrofotometrie

Hidroxizina, tranchilizant minor cu efecte antihistaminic şi antiemetic, este un derivat de piperazină şi anume 1-(p-clor-α-fenilbenzil) 4-(2-hidroxietil)-piperazina (1—4). Capacitatea de complexare imprimată de prezenţa grupărilor analitice active, atomii de azot terţiari cu dublete electronice neparticipante, se manifestă în cazul ionului cobalt (II) prin formarea unui complex colorat în albastru, solubil în mediu anhidru. Poziţia benzii de absorbţie a compusului colorat, ne permite să afirmăm, în corelaţie cu datele din literatură, că în sistemul amintit se formează ionul $[CoCl_4]^{2-}$ albastru, stabilizat de hidroxizina protonată. Compoziţia compusului şi constanta de stabilitate ($K_s = 2{,}42 \cdot 10^6$) au fost stabilite cu ajutorul metodei variaţiilor continue Job (5). Domeniul de concentraţie ales a fost cuprins între 10^{-2} şi 10^{-3} M, între aceste limite extincţia prezentînd valorile cele mai convenabile. Compusul colorat prezintă o curbă de absorbţie structurată în domeniul vizibil cu maxime bine evidenţiate la 615 nm şi 695 nm (fig. 1).

Domeniul optim al pH a fost cuprins între 4 şi 6, creat de reactanţi.

Determinarea compoziţiei combinaţiei colorate formate în sistemul cobalt (II)-Hidroxizină

Pentru stabilirea raportului molar existent între cei doi constituenţi, am folosit metoda variaţiilor continue Job aplicată la serii izomoleculare ale celor doi reactivi (5).

Soluţiile celor doi reactivi au fost obţinute prin dizolvarea unor cantităţi corespunzătoare de $Co(NO_3)_2.6\,H_2O$, dozat în prealabil, şi hidroxizină diclorhidrat uscat 2 ore la 105°C, în D.M.F.p.a.

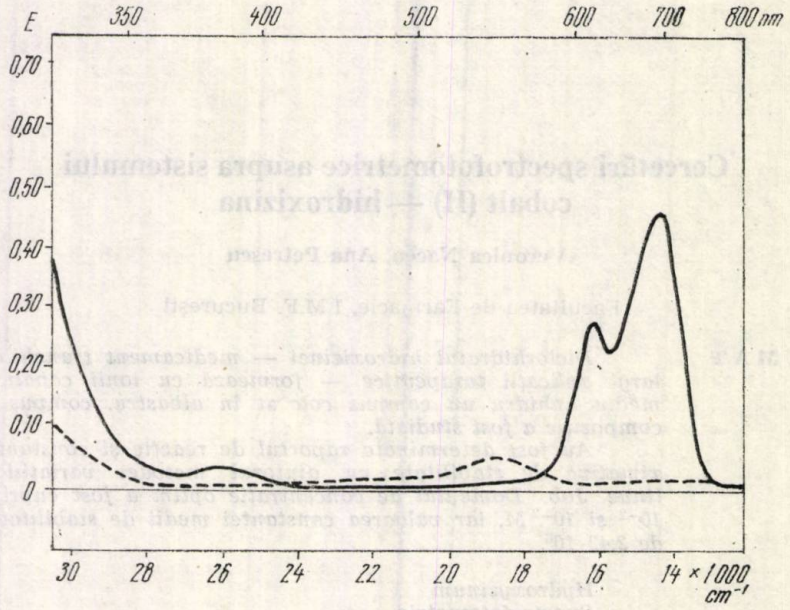


Fig. 1

Complexul colorat în albastru prezintă două absorbanţe maxime evidente la 615 nm şi 695 nm ; extincţiile corespunzătoare de la 695 nm fiind mai mari, s-au luat în considerare în toate cazurile.

În tabelul I sînt trecute valorile extincţiilor citite în cazul celor trei serii de soluţii izomoleculare studiate în scopul stabilirii raportului de reacţie.

Tabelul I

Serii izomoleculare, rezultate

$x = \frac{\text{— ml Hiz.2HCl}}{\text{ml amestec}}$	695 nm E 1 cm 0,004 M	695 nm E 1 cm 0,006 M	695 nm E 1 cm 0,0075 M
0,33	0,11	0,35	0,44
0,50	0,25	0,65	0,78
0,66	0,35	0,82	1,01
0,75	0,31	0,74	0,80
0,83	0,25	0,48	0,60

Prin reprezentarea grafică a datelor din tabelul I se obţin trei curbe al căror maxim corespunde la raportul molar 1 mol sare de cobalt la 2 moli hidroxizină (fig. 2).

Determinarea constantei de stabilitate a compusului colorat

Pentru determinarea constantei de stabilitate a combinației colorate s-au studiat trei serii de soluții neizomoleculare. Valorile obținute sînt prezentate în tabelul II.

Reprezentarea grafică a datelor este redată în figura 3.

Folosind datele obținute din aceste măsurători și anume :

- fracția molară în raport cu hidroxizina, corespunzătoare absorbției maxime ;

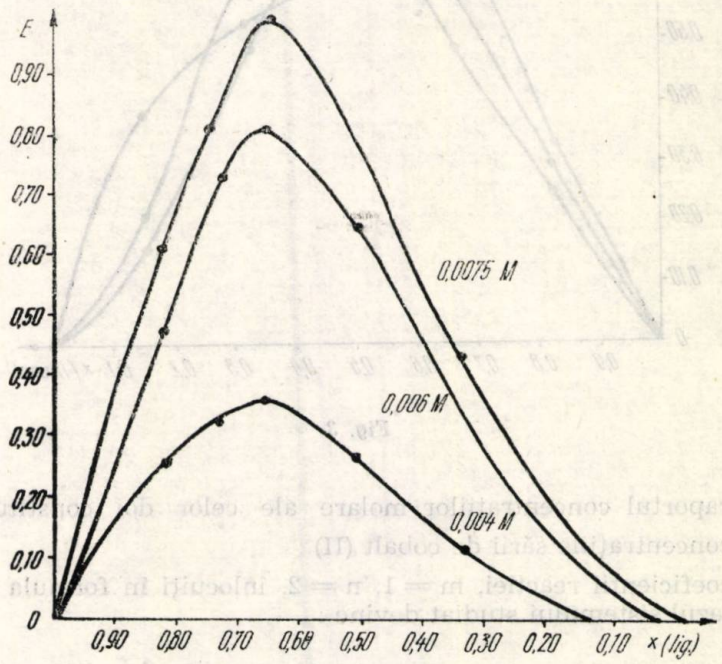


Fig. 2

Tabelul II

Serii neizomoleculare, rezultate

$x = \frac{\text{ml Hiz. 2HCl}}{\text{ml amestec}}$	695 nm E 1 cm a	695 nm E 1 cm b	695 nm E 1 cm c
0,16	0,20	0,16	0,39
0,33	0,64	0,48	0,54
0,533	0,93	0,73	0,62
0,583	0,82	0,66	0,64
0,66	0,67	0,56	0,47
0,83	0,32	0,29	0,25

a) Hiz. 2HCl	0,0075 M	Co(II)	0,004 M
b) Hiz.2HCl	0,006 M	Co(II)	0,003 M
c) Hiz. 2HCl	0,0075 M	Co(II)	0,005 M

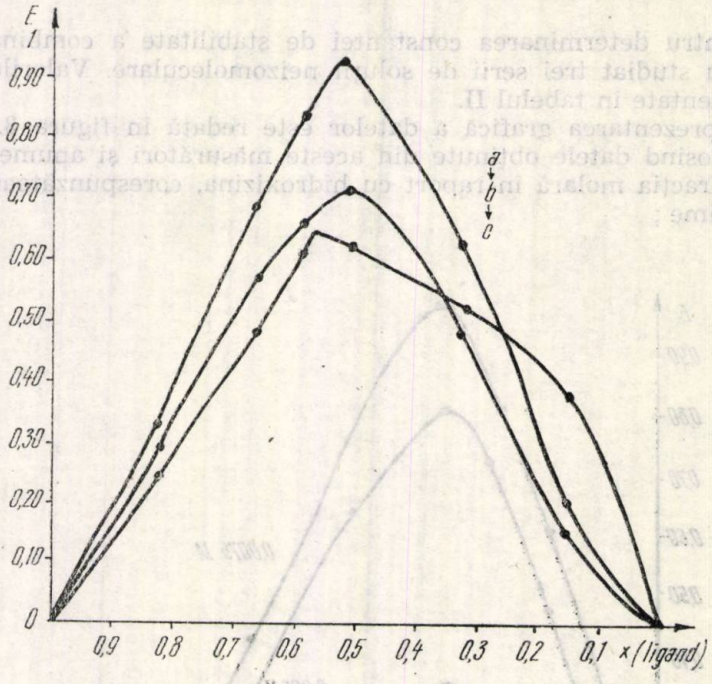


Fig. 3

- raportul concentraţiilor molare ale celor doi constituenţi (p) ;
- concentraţiile sării de cobalt (II) ;
- coeficienţii reacţiei, m = 1, n = 2, înlocuiţi în formula generală, care în cazul sistemului studiat devine :

$$K = \frac{c^2 p(p+2)x_{max.} - 2^3}{(p-1)^2(2-3x_{max.})}$$

Tabelul III

Parametrii necesari calculului constanţei de stabilitate

Concentraţiile soluţiei Co(II)	p	x_{max}	K stabilitate
0,004	1,875	0,533	$3,64 \cdot 10^6$
0,005	1,5	0,583	$2,6 \cdot 10^6$
0,003	2	0,533	$1,02 \cdot 10^6$

s-au obţinut pentru constanta de stabilitate valorile din tabelul III.

Valoarea medie a constantei de stabilitate $2,42.10^6$ indică o stabilitate relativ mare a compusului format în condiţiile de reacţie folosite.

1. Studiul seriilor izomoleculare

S-au preparat soluţii de concentraţii 4.10^{-3} şi $7.5.10^{-3}$ M în D.M.F., folosind azotat de cobalt dozat complexonometric înainte de cîntărirea probelor.

Pentru soluţiile de hidroxizină, s-a folosit diclorhidratul, în prealabil adus la pondere constantă, la 105°C. Acesta a fost cîntărit şi dizolvat în D.M.F., rezultînd soluţii de diverse concentraţii.

Pentru obţinerea diferitelor rapoarte molare s-au luat amestecuri în cantităţile (ml) :

— sare de Co (II)	6,66	5	3,33	2,5	1,7 ;
— Hiz.2HCl	3,33	5	6,66	7,5	8,3.

2. Studiul seriilor neizomoleculare

S-au preparat soluţii de hidroxizină 6.10^{-3} şi $7,5.10^{-3}$ M în acelaşi mod ca la seriile izomoleculare. Sarea de cobalt a fost de concentraţiile : 5.10^{-3} M, 4.10^{-3} M, 3.10^{-3} M, obţinute prin diluţii succesive. Pentru obţinerea diferitelor rapoarte molare s-au luat amestecuri în volumele :

— sare de Co (II)	8,34	6,66	4,67	4,17	3,33	1,7 ;
— Hiz.2HCl	1,66	3,33	5,33	5,83	6,66	8,3.

CONCLUZII

S-a pus în evidenţă calitativ şi cantitativ formarea unui complex colorat, cu absorbţie caracteristică, între diclorhidratul hidroxizinei şi ionul cobalt (II) în mediu neapos.

Valoarea constantei de stabilitate de $2,42.10^6$ denotă o stabilitate relativ mare a acestuia.

BIBLIOGRAFIE

1. DOBRESCU D. — Farmacodinamie. Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1977.
2. PONG S. F., HUANG C. L. — *J. Pharm. Sci.*, 1974, 1 527.
3. COOK T-J., MAC QUEEN M. D. — *J. Allerg. clin. Immun.*, **1973, 51, 71.**
4. GALANT S. P. — *Bull. Immun.*, 1973, 51, 11.
5. JOB P. — *Ann. Chim. (Paris)*, 1928, 9, 113.

Articol intrat în redacţie la 16.IV.1984

Indicele de clasificare : 615.711.481:545.822

SUMMARY

Veronica Nacea, Ana Petrescu — SPECTROPHOTOMETRIC INVESTIGATIONS ON THE COBALT (II) — HYDROXYZINE SYSTEM

Hydroxyzine dichlorhydrate, a tranquillizer with broad therapeutical applications, forms together with cobalt (II) anions a blue stained compound, whose composition is studied.

The reaction ratio to the approximate stability constant was determined by Job's continuous variation method. The optimal concentration ranged from 10^{-2} to 10^{-3} M and the mean stability constant was 2.42×10^6.

RECENZIE

„PHARMAKOGNOSIE", TEIL III (FARMACOGNOZIE, PARTEA A III-A)

Eberhard Teuscher

Akademie-Verlag, Berlin, 1979, p. 361—508

În cadrul colecției de cărți științifice de format mic (Wissenschaftliche Taschenbücher WTB, Secția biologie) a apărut volumul cu titlul menționat. Manualul se referă, în prima parte, la albumine și enzime, chimia și terminologia acestora și proprietăți esențiale pe care le prezintă, precum și la peptide și proteine toxice din plante și animale. Sînt menționate antibiotice și vitamine formate prin biosinteză din aminoacizi și proteine.

Cea mai mare parte din lucrare cuprinde alcaloizii, chimia și terminologia lor, gruparea lor bazîndu-se nu numai pe structura chimică, ci și pe reacțiile de biosinteză. Gruparea lor, în general, s-a făcut în funcție de tipul de nucleu de bază, reprezentat prin numeroase formule structurale. Sînt menționate plantele care conțin alcaloizi (de interes farmaceutic și toxicologic), locul lor de origine, proporția procentuală de alcaloizi totali, precum și proprietățile farmacologice.

În final (p. 509—549) se află tabla de materii generală și pentru cele două părți apărute anterior. Menționăm că partea I (1—117) cuprinde, în sumar, medicamente biogene, glucide, acizi grași și lipide, prostaglandine etc. iar cea de a doua parte, derivați de fenilpropan, tocoferoli, derivați de naftalen și antracen, taninuri, substanțe amare, uleiuri eterice, rezine și balsamuri, aminoacizi și peptide.

Cartea este redactată într-un stil adecvat, fiind utilă farmaciștilor, biochimiștilor, biologilor și medicilor.

I. Popa

Determinarea spectrofotometrică a ionului UO_2^{2+} cu esterul monoetilic al acidului α-etilamino-o-hidroxibenzilfosfonic

Gh. Zuchi

Facultatea de Farmacie, Bucureşti

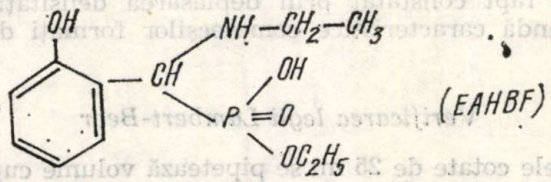
REZUMAT *Reactivul EAHBF formează cu ionul UO_2^{2+} un complex colorat în galben-portocaliu, solubil în apă şi alcool, la pH 4. Spectrele IR şi UV prezintă modificări caracteristice grupărilor care iau parte la procesul de complexare —NH—, —P(OH). S-a instituit o metodă de dozare spectrofotometrică a ionului UO_2^{2+}, studiindu-se pentru aceasta variaţia densităţii optice în funcţie de lungimea de undă, timp, pH, prezenţa ionilor străini şi concentraţie. Legea Lambert-Beer se verifică în domeniul de concentraţie cuprins între 16,9 şi 169/ml ion metalic. Raportul de combinare este de 1 : 1 (reactiv/UO_2^{2+}), iar constanta de instabilitate este $2 \cdot 10^{-4}$, ambele fiind calculate prin metoda Job. Citirile s-au făcut la 454,5 nm, la un spectrofotometru automat Specord UV-VIS, în domeniul 50 000—13 000 cm^{-1}.*

Acidum phosphoricum
Derivaţi
Spectrofotometrie

Sintetizarea reactivilor organici cu fosfor din clasa acizilor α-aminoalchilfosfonici a condus la obţinerea unor compuşi (1) cu acţiune farmacodinamică (2) şi proprietăţi complexante faţă de ionii bi- şi trivalenţi.

Ionul UO_2^{2+}, prin caracteristicile sale electronice, îşi completează cu mai mare uşurinţă stratul 5 f, de aceea formează complecşi cu liganzi ce conţin atomi de oxigen, fosfor sau azot. Se pot remarca complecşi ai acestui ion cu N-oxizi ai piridinei (3), acidului di-N-heptilfosfonic (4), sărurile de tridecilamoniu (5), N-oxizi ai chinolinei (6) sau alţi liganţi micşti (7).

În această lucrare se prezintă dozarea spectrofotometrică a ionului UO_2^{2+} cu esterul monoetilic al acidului α-etilamino-o-hidroxibenzilfosfonic (formula 1), care prezintă o bună selectivitate faţă de acest ion, com-



(EAHBF)

parabilă cu aceea a reactivilor citați în literatură (8). Complexul format, de culoare galben-portocalie, a fost obținut prin concentrarea în vid a soluțiilor apoase sub forma unor cristale de culoare galben-închisă, solubile în apă și alcool.

REACTIVI ȘI APARATURĂ

S-au preparat soluții de reactiv 1% și acetat de uranil (Merk) cu $C = 5.10^{-2}$ M în apă distilată, din care s-au făcut diluțiile necesare. Citirile s-au efectuat la un spectrofotometru automat UV-VIS și VSU-2p în cuve de 1 cm (martor apa distilată). Pentru spectrele în IR s-a utilizat metoda pastilării în bromură de potasiu, absorbțiile fiind citite la spectrofotometrul UR-10 (pentru reactiv) și IR-75 (pentru complex).

Spectrele IR

În comparație cu spectrul IR al reactivului (9), la complexul studiat apar modificări ale vibrațiilor de valență caracteristice grupelor —NH— (asociat), $—NH_2^+$ (ν 2 700—2 400 cm^{-1} și δ 1 620 cm^{-1}) și —P(OH) (ν 2 500—2 400 cm^{-1}). Se mai poate constata și modificarea structurii amfionice a radicalului prin deplasarea hipocromă a absorbțiilor.

Spectrele electronice

Reactivul EAHBF în apă distilată ($C = 4.10^{-4}$ M) prezintă o densitate optică maximă la 277,7 nm care se deplasează în mediu alcalin la 295,8 nm, în mediu alcoolic se situează la 280 nm. În soluții alcaline mai diluate, densitatea optică maximă se află la 239,2 nm ($C = 2.10^{-4}$ M).

Complexul EAHBF/UO_2^{2+}, preparat din soluție de reactiv $3{,}7.10^{-5}$ M și soluție de ion metalic cu $C = 2{,}5.10^{-5}$ M, prezintă o deplasare hipsocromă a absorbției la 217,3 nm (fig. 1, curba C) comparativ cu aceea a reactivului de la 219,7 nm (curba A) sau a soluției de ion UO_2^{2+} (curba B). Se constată că densitatea optică maximă atribuită hidroxilului fenolic de la 277,7 nm nu este afectată (10). În domeniul vizibil, acest complex (preparat din 1 ml soluție reactiv 5.10^{-2} M ; 1 ml soluție ion UO_2^{2+} 5.10^{-2} M ; 3 ml apă distilată) are o colorație galben-portocalie, cu o densitate optică maximă sub forma unei zone mai largi, cuprinsă între 440 și 460 nm (cu o valoare medie la 454,5 nm) (fig. 2).

Valorile densității optice rămîn stabile în timp pînă la 60 min., iar în funcție de pH, se constată că ele sînt modificate la pH mai mare sau mai mic de 3,85-4. De aceea, determinările s-au efectuat la pH creat prin simpla amestecare a soluțiilor de reactanți (fig. 3). Citirile s-au făcut la 454,5 nm, în cuve de 1 cm (martor apă distilată).

Reacția este interferată de ionii Cu^{2+} și Fe^{3+} în raport de 1 : 8 și respectiv 2 : 1, fapt constatat prin deplasarea densităților optice spre lungimile de undă caracteristice complecșilor formați de acești ioni și EAHBF.

Verificarea legii Lambert-Beer

În baloanele cotate de 25 ml se pipetează volume cuprinse între 1 și 10 ml din soluția de UO_2^{2+} cu $C = 10^{-3}$ M, se adaugă 2 ml soluție de reactiv 1% și se completează cu apă distilată la semn.

Determinările spectrale s-au efectuat la un spectrofotometru VSU-2p, în cuve de 1 cm și la lungimea de undă de 454,5 nm (martor apă distilată). Legea se verifică în domeniul de concentrație cuprins între 16,6 și 169 γ/ml ion UO_2^{2+}. Calculul statistic ne confirmă o dependență între

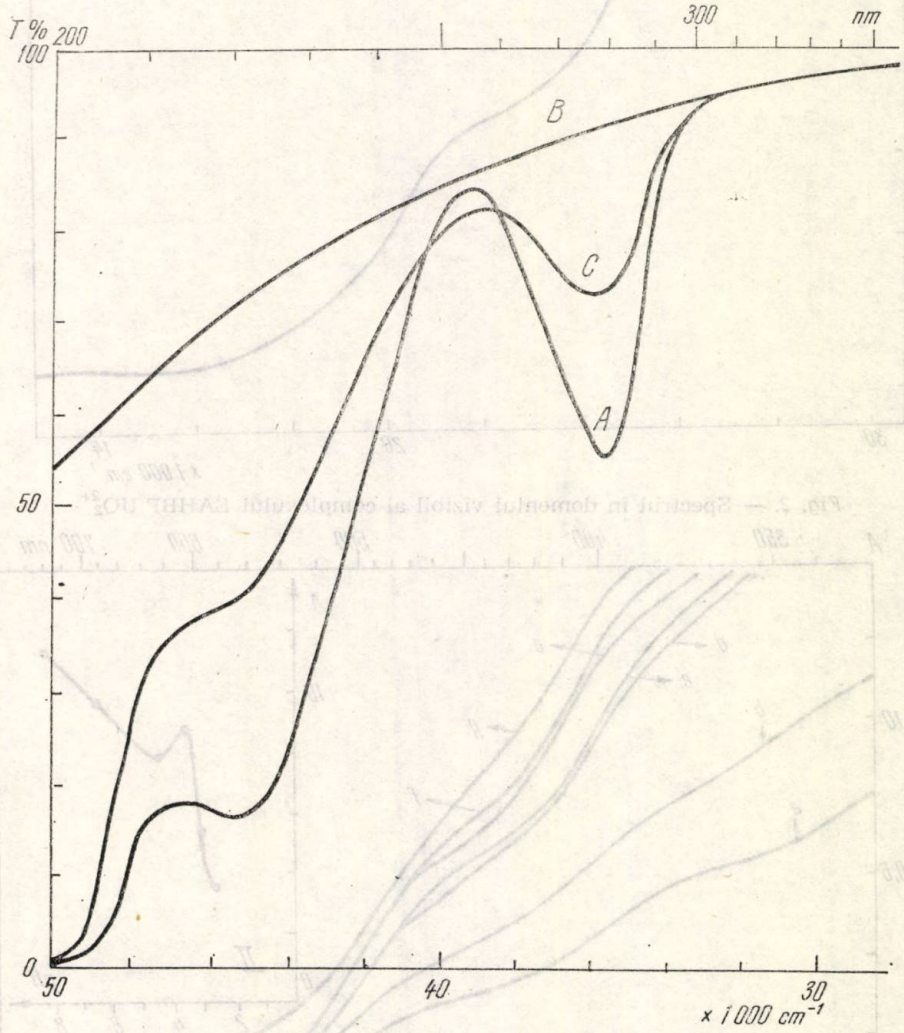


Fig. 1. — Spectrul în UV al compusului EAHBF/UO_2^{2+}. *A* — soluție de reactiv $3{,}7.10^{-5}$ M ; *B* — soluție UO_2^{2+} $2{,}5.10^{-5}$ M ; *C* — soluție complex EAHBF/UO_2^{2+} preparată din reactanți cu concentrațiile de mai sus.

concentrația și densitatea optică, întrucît coeficientul de corelație r = 0,999 și ecuațiile de regresiune au următoarele valori (fig. 4 ; tabelul I) :

$$x = 818{,}502 \; ; \; y + 5{,}2884 \text{ și}$$

$$y = 0{,}001219 \; ; \; x - 0{,}006206$$

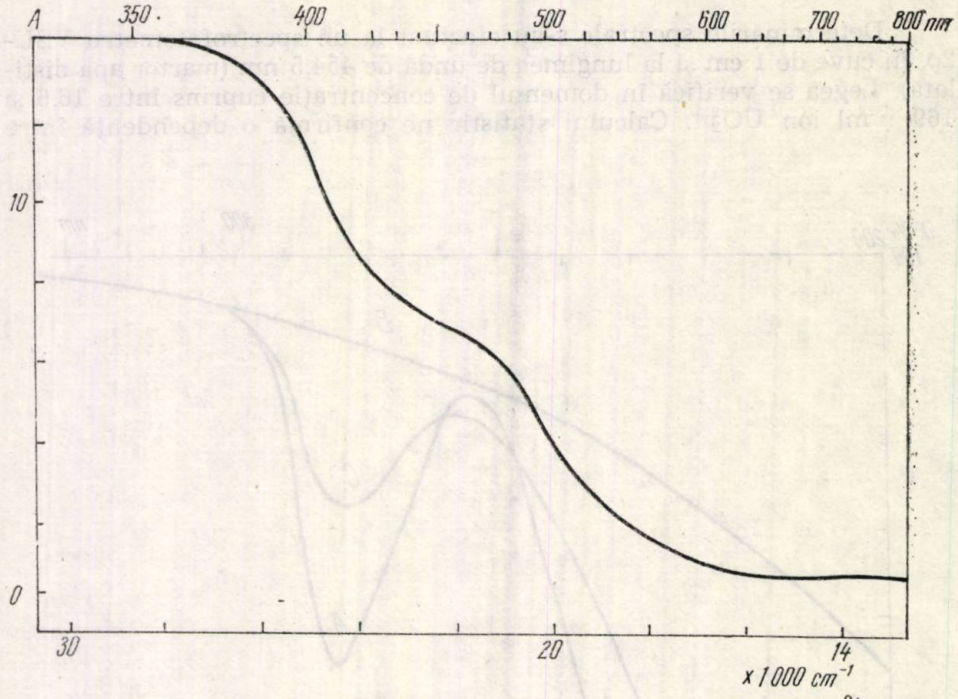


Fig. 2. — Spectrul în domeniul vizibil al complexului EAHBF/UO_2^{2+}.

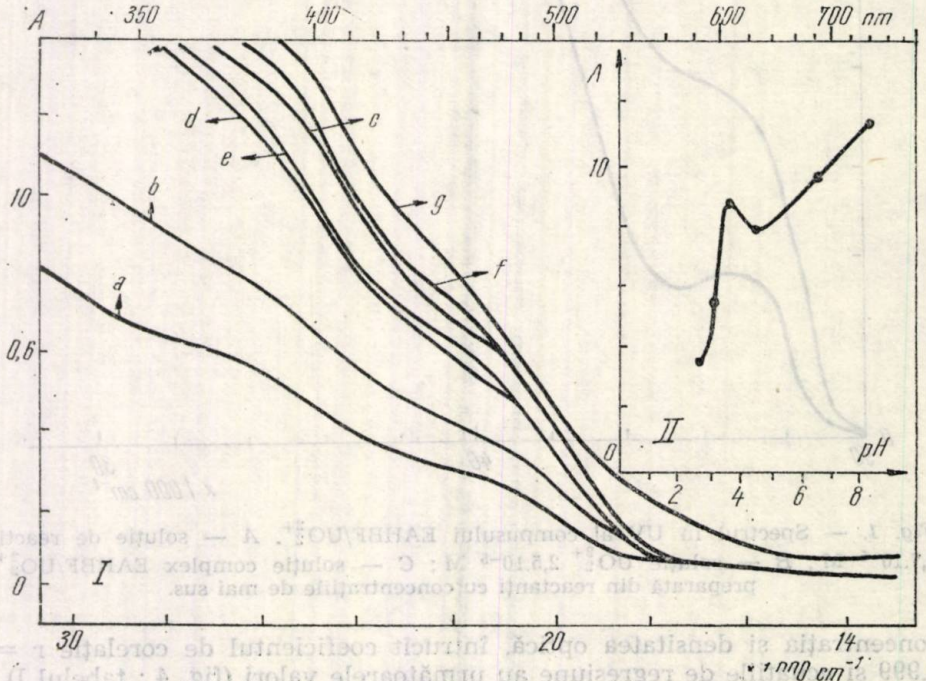


Fig. 3. — Spectrul în domeniul vizibil al complexului EAHBF/UO_2^{2+} în funcție de pH : a) pH = 2,95 ; b) pH = 3,75 ; c) pH = 3,85 ; d) pH = 4,45 ; e) pH = 5 ; f) pH = 5,50 ; g) pH = 6,05.
II Reprezentarea grafică a variației stabilității complexului în funcție de pH.

Tabelul 1

n	x/cm	x^2	y	y^2	xy	$x + y$	$(x + y)^2$
1	16,9	285,61	0,015	$2,25 \cdot 10^{-4}$	0,2535	16,915	286,117
2	33,8	1142,44	0,032	$10,24 \cdot 10^{-4}$	1,0816	33,832	1144,604
3	50,7	2570,49	0,056	$31,36 \cdot 10^{-4}$	2,8392	50,756	2576,171
4	67,7	4569,76	0,077	$59,29 \cdot 10^{-4}$	5,2052	67,677	4580,176
5	84,5	7140,25	0,098	$96,04 \cdot 10^{-4}$	8,2810	84,598	7156,821
6	101,4	10281,96	0,118	$139,24 \cdot 10^{-4}$	11,9652	101,518	10305,904
7	118,3	13994,89	0,138	$190,44 \cdot 10^{-4}$	16,3254	118,438	14027,559
8	132,5	18279,04	0,159	$252,81 \cdot 10^{-4}$	21,4968	135,359	18322,058
9	152,1	23134,41	0,179	$320,41 \cdot 10^{-4}$	27,2259	152,279	23188,893
10	169,0	28561,00	0,199	$396,01 \cdot 10^{-4}$	33,6310	169,199	28628,301
	929,5	109959,85	1,071	0,1498094	128,3048	930,571	110216,600

$X = 92,95$ $Y = 0,1071$ $\sigma_x = 48,5415$ $\sigma = 0,05924$ $\gamma = 0,9989$

$x = 818,502\ y + 5,2884$ $tg = 0$

$y = 0,001219\ x - 0,006206$

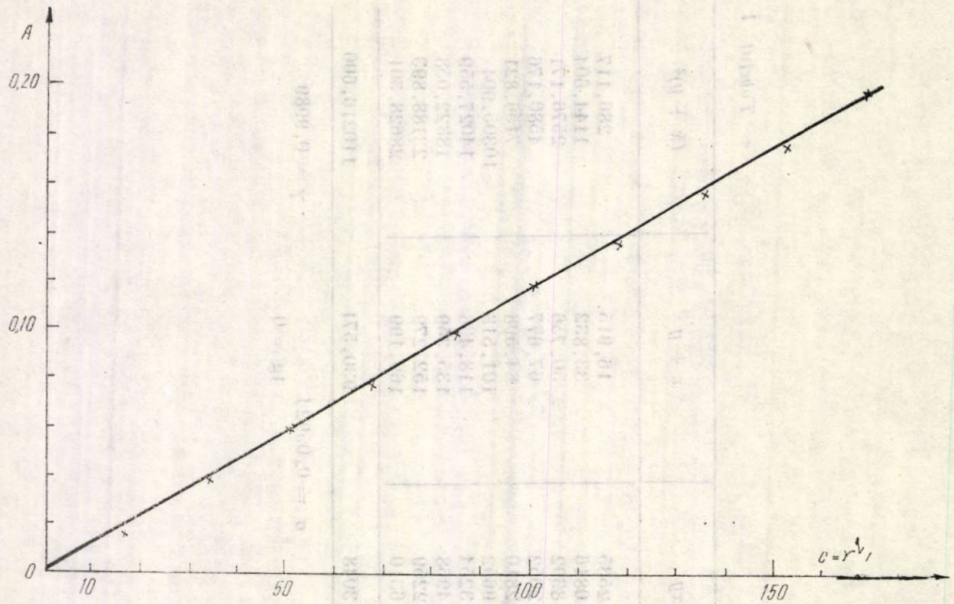


Fig. 4. — Verificarea legii Lambert-Beer.

Determinarea raportului de combinare şi a constantei de instabilitate

Acest raport a fost determinat prin metoda variaţiilor continue Job (11), folosindu-se următoarele serii de soluţii echimoleculare : I) 3.10^{-3} M ; II) 2.10^{-3} M ; III) 1.10^{-3} M. Se măsoară din soluţia de ligand volume de 0,5 ; 1,0 ; 1,5 ; 2,0 şi 2,5 ml, peste care se adaugă 2,5 ; 2,0 ; 1,5 ; 1,0 ; 0,5 ml din soluţia de ion metalic şi, după trasarea diagramelor, se constată că raportul de combinare este de 1 : 1 (reactiv/ion metalic) (fig. 5 a) pentru care se propune următoarea formulă : [R-Me] A, în care R este reactivul, Me este ionul metalic iar A este anionul respectiv.

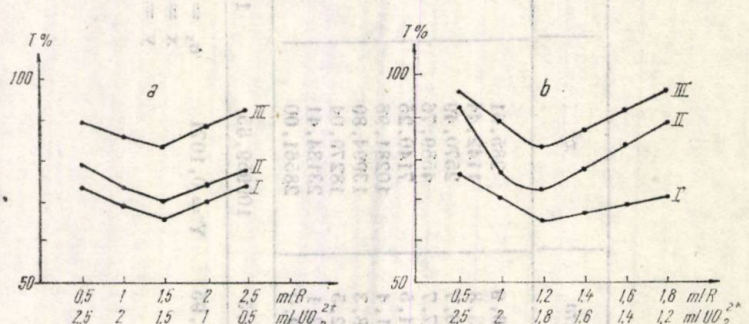


Fig. 5. — *a* — Determinarea raportului de combinare în soluţii echimoleculare (metoda Job) ; Soluţia I : 3.10^{-3} M ; Soluţia II : 2.10^{-3} M ; Soluţia III : $1,10^{-3}$ M. *b* — Determinarea constantei de instabilitate în soluţii neechimoleculare (metoda Job). Soluţia I : R — 3.10^{-3} M/UO_2^{2+} — $1,50.10^{-3}$ M ; Soluţia II : R — 2.10^{-3} M/UO_2^{2+} — 1.10^{-3} M ; Soluţia III : R — 1.10^{-3} M/UO_2^{2+} — 5.10^{-3} M.

Constanta de instabilitate s-a calculat prin metoda variațiilor continue a lui Job în soluții neechimoleculare, folosindu-se următoarele serii : I) R—3.10^{-3} M/UO_2^{2+}—$1,50.10^{-3}$ M ; II) R—2.10^{-3} M/UO_2^{2+}—$1,10^{-3}$ M ; III) R—1.10^{-3} M/UO_2^{2+}—5.10^{-4} M. Se pipetează din soluția de reactiv volume de 0,5 ; 1,0 ; 1,2 ; 1,4 ; 1,6 și 1,8 ml și se adaugă 2,5 ; 2,0 ; 1,8 ; 1,4 ; 1,6 ; și respectiv 1,2 ml din soluția de ion metalic. Citirile s-au făcut la λ = 454,5 nm, în cuve de 1 cm (martor apa distilată) (tabelul II). Valoarea constantei este 2.10^{-4} (fig. 5 b).

Tabelul II

Valorile T% obținute la determinarea raportului de combinare și a K_{inst} pentru complexul EAHBF/UO_2^{2+}

Nr. crt.	*Concentrația R/UO_2^{2+} (M)*	*1*	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*
1	$3.10^{-3}/3.10^{-3}$	72	67	57	59	62	—
2	$2.10^{-3}/2.10^{-3}$	78	74	68	71	76	—
3	$10^{-3}/10^{-3}$	89	85	84	87	87,5	—
1	$3.10^{-3}/1,5.10^{-3}$	77	71	65	67	69	72
2	$2.10^{-3}/10^{-3}$	91	76	73	79	84	90
3	$10^{-3}/5.10^{-4}$	97	90	84	86	92	96

CONCLUZII

S-au studiat spectrele IR, UV și vizibil ale reactivului EAHBF și ale complexului format de acesta cu ionul UO_2^{2+}.

S-a instituit o metodă de dozare spectrofotometrică a acestui ion, determinîndu-se pentru aceasta variația densității optice în funcție de lungimea de undă, timp, pH, concentrație și prezența altor ioni străini. Legea Lambert-Beer se verifică în domeniul de concentrație de la 16,9 la 169 γ/ml ion metalic.

Raportul de combinare, determinat prin metoda Job, este 1 : 1 (reactiv/ion metalic), iar constanta de instabilitate, calculată prin aceeași metodă, este 2.10^{-4}. Reacția de complexare este interferată de ionii Cu^{2+}, Fe^{3+}, Ce_e^{v+}.

BIBLIOGRAFIE

1. ZUCHI GH., MAVRODIN AL. — *Rev. Chim.*, 1975, *26*, 12, 986.
2. CRISTEA E., MURGU L., CRISTEA A., ZUCHI GH. — *Farmacia (Buc.)*, 1977, XXV, 4, 221.
3. AHUJA I. S., SING R. — *Inorg. nucl. Chem. Lett.*, 1973, *9*, 5, 545 ; *Chem. Abstr.*, 1972, 78, 143 306.
4. VODEVENKO V. M., VAVILOV N. G. — *Radyokimiya*, 1972, *14*, 4, 558 ; *Chem. Abstr.*, 1972, 77, 169 154.
5. VODEVENKO V. M., LADYGIN I. N., SUGLABOV D. N. — *Radyiokhimiya*, 1972, *14*, 2, 552 ; *Chem. Abstr.*, 1972, 77, 1694082.
6. MAJUMDAR A. K., BHATTACHARYA N. J. — *Inorg. Nucl. Chem.*, 1973, *35*, 12, 296 ; *Chem. Abstr.*, 1974, 80, 64389.
7. SELVARAJ P. V., SANTAPPA M. — *India Curr. Sci.*, 1972, 24, 872 ; *Chem. Abstr.*, 1973, 79, 48698.
8. POPA GR., MOLDOVEANU S. — Reactivi organici în chimia analitică. Ed. Tehnică, București, 1969.

9. ZUCHI GH. — *Rev. Chim.*, 1977, *28*, 3, 290.
10. ZUCHI GH., MORAIT GH. — *Rev. Chim.*, 1977, *28*, 6, 571.
11. JOB P. — *Ann. Chim.*, 1928, 9, 113.

Articol intrat în redacție la : 13.VII.1984.

Indicele de clasificare : 615.739.169:545.822

SUMMARY

Gh. Zuchi — SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF UO_2^{2+} ION WITH THE MONOETHYLIC ESTER OF α-ETHYLAMINO-O-HYDROXYBENZYL-PHOSPHONIC ACID (EAHBP).

The EAHBP reagent forms with UO_2^{2+} a yellowish-orange complex, soluble in water and alcohol at pH 4. The IR and UV spectra prezent changes characteristic of the groups that take part in the —NH—,—P(OH), complexing process. A method for spectrophotometric determination of UO_2^{2+} was developed on the basis of optical density variations in terms of wave length time, pH, the presence of foreign ions and concentration. The Lambert-Beer law was verified within the range of 16.9—169/ml metallic ion concentration. The combining ratio was 1 : 1 (reagent/UO_2^{2+}), and the instability constant 2.10^{-4}, both being calculated by Job's method. The results were read at 454.5 nm with an automatic spectrophotometer Specord UV-VIS, within the 50,000—13,000 cm^{-} domain.

РЕЗЮМЕ

Г. Зуки — СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИОНА UO_2^{2+} С МОНОЭТИЛОВЫМ ЭФИРОМ α-ЭТИЛАМИНО-О-ГИДРОКСИБЕНЗИЛФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Реактив ЕАНВ образует с ионом UO_2^{2+} соединение желто-оранжевого цвета, растворимое в воде и алкоголе, при pH 4. Инфракрасный и ультрафиолетовый спектры имеют характерные изменения для групп, участвующих в процессе комплексации —NH-,-P (OH). Был создан метод спектрофотометрической дозировки иона UO_2^{2+}, для чего были рассмотрены вариация оптической густоты в зависимости от волны, времени, pH, наличии чужих ионов и концентрации. Закон Ламбер-Бир действителен при концентрации 16,9 и 169 / мл металлического иона. Коэффициент соединения — 1: 1 (реактив) UO_2^{2+}), а постоянная нестабильности — 2.10^{-4}. Чтения производились на 454,5 nm, на автоматическом спектрофотометре UV — VIS, в области 50 000 — 13 000 $см^{-1}$.

Unguente protectoare şi igieno-cosmetice împotriva unor noxe din staţiile de „service-auto"

Gh. Suciu, Viorica Filipaş, Maria Aldea, Aurelia Rub-Saidac (Disciplina de Tehnică Farmaceutică), **N. Maier** (Clinica Dermatologică),
I.M.F. Cluj-Napoca

REZUMAT

În secţiile de „service auto" pielea muncitorilor vine în contact direct cu o serie de noxe iritative constituite din fracţiuni de distilare a petrolului, benzine, uleiuri etc. S-a testat starea cutanată a muncitorilor şi s-au elaborat unguente protectoare cu geluri a unor compuşi macromoleculari (metilceluloză, alcool polivinilic etc.) la care s-au mai asociat cantităţi mici de componente lipofile.

S-a studiat prin teste de laborator capacitatea barieră a unguentelor ; eficienţa lor s-a evaluat prin tratarea pielii muncitorilor din secţia mecanică şi vopsitorie a staţiei, evidenţiind o ameliorare marcantă la 70% din cazuri.

Unguente
Protecţie individuală
Noxe profesionale

Industrializarea puternică, utilizarea în procesele tehnologice a unor sortimente variate de materii prime cum sînt solvenţii, lubrifianţii, detergenţii etc. pot determina în contact cu pielea o serie de dermatoze profesionale, care ocupă încă un procentaj important din totalul bolilor profesionale şi necesită o protecţie specială (1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11).

Printre ramurile constructoare de maşini, industria de autoturisme şi autocamioane a luat o dezvoltare mare în ultimii ani. Concomitent cu aceasta se remarcă creşterea numărului şi amplificarea staţiilor de întreţinere şi reparaţii a parcurilor de maşini, în care îşi desfăşoară activitatea un număr mare de muncitori, tehnicieni.

În procesele tehnologice din aceste staţii, pielea (mîinilor) muncitorilor vine în contact direct cu o serie de noxe iritative, constituite din fracţiuni de distilare ale petrolului, benzine, motorine etc., ceea ce impune protecţia pielii pe perioada activităţii.

MATERIAL — METODĂ

În vederea realizării unor unguente filmoprotectoare care să se opună penetraţiei noxelor prin piele şi a unor unguente emoliente, cu care să se trateze pielea pe timpul repausului, s-a efectuat un studiu experimental, orientat în mai multe direcţii :

— depistarea şi recoltarea noxelor iritative ;

— testarea miscilității noxelor cu diferite categorii de excipienți ;
— elaborarea unguentelor protectoare și igieno-cosmetice ;
— testarea capacității de barieră a unguentelor prin teste „in vitro" și „in vivo" față de noxele cercetate ;
— testarea eficienței unguentelor direct în secțiile de „Service-auto".

Un prim obiectiv al cercetării noastre l-a constituit examinarea stării cutanate a muncitorilor, care s-a efectuat pe un lot de 55 cazuri, din care 39 lucrează în secția mecanică și 16 în secția de vopsitorie. Din cele 39 cazuri examinate în secția mecanică numai 17,94% (7 cazuri) n-au prezentat modificări cutanate, restul de 82,06% au prezentat următoarea stare cutanată : 21 muncitori, deci 53,84% au leziuni traumatice, dermatite de contact, 7 cazuri, adică 17,94%, au prezentat xerodermie, descuamație lamelară, hiperkeratoză, dishidroză, iar 4 muncitori, adică 10,25%, prezintă onicomicoze incipiente.

Din cele 16 cazuri urmărite în secția vopsitorie, doar 3 adică 18,75% n-au prezentat modificări cutanate ; 13 muncitori adică 81,3% au prezentat perionixis, acrocianoză, hiperkeratoză etc. În diagrama din fig. 1 este redată starea cutanată a muncitorilor din cele două secții a stației „Service-Auto", Cluj-Napoca.

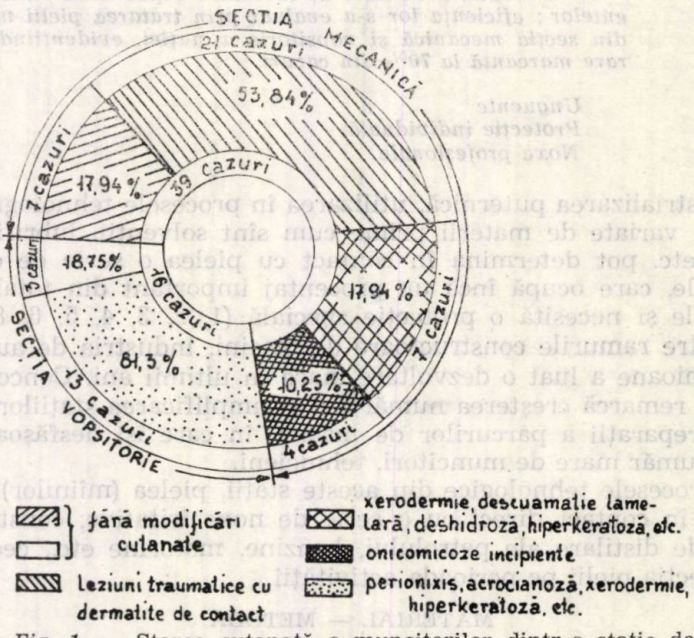


Fig. 1. — Starea cutanată a muncitorilor dintr-o stație de „Service-auto".

Este de remarcat faptul că dermatitele profesionale de contact sînt agravate de diverse microtraumatisme, ceea ce a cauzat apariția de prurit localizat manual, descuamația pe fond eritematos etc.

Muncitorii examinați au fost apoi catalogați pentru a se putea urmări în continuare starea lor cutanată după tratament.

În vederea efectuării cercetării de laborator s-au recoltat din Stația de reparații auto, trei noxe utilizate în mod curent în procesul muncii și anume : motorină în amestec cu benzină, benzină în asociere cu ulei, diluant folosit îndeosebi în secția vopsitorie și în mai mică măsură în secția mecanică. Cu probe din noxele recoltate s-a testat capacitatea iritativă pe piele și miscibilitatea sau nemiscibilitatea cu diferiți excipienți și categorii de baze de unguente lipofile și hidrofile în vederea selectării materiilor prime pentru elaborarea unguentelor filmoprotectoare.

Pentru aceasta s-a utilizat testul „patch" efectuat pe voluntari și s-a aplicat pe o suprafață delimitată (4 cm^2) a părții anteroposterioară a antebrațului, o cantitate determinată din noxe ; rezultatele evidențiază un grad marcant de iritabilitate a noxelor asupra pielii.

În continuare s-au efectuat teste de miscibilitate a noxelor, cu diferiți excipienți, în vederea elaborării bazelor și a unguentelor protectoare. S-au luat în studiu hidrogelurile de alcool polivinilic, metilceluloză, carboximetilceluloză sodică, bentonită, precum și excipienți liposolubili cum este vaselina, lanilina, ulei de parafină, ulei de floarea soarelui. Rezultatele testului de miscibilitate sînt înscrise în tabelul I, din care se remarcă caracterul lipofil al noxelor.

Dată fiind nemiscibilitatea noxelor cu excipienți hidrofili, s-au formulat mai multe unguente filmoprotectoare, capabile să formeze o peliculă protectoare, în compoziția cărora s-au asociat, cu rol predominant geluri de compuși macromoleculari, metilceluloză, alcool polivinilic, gelatină, bentonită etc., cu cantități mici de componente lipofile (ceară, lanolină, vaselină, ulei de parafină, ulei de ricin), cu rol de plastifiere a gelului. Alături de aceste componente s-au mai asociat oxid de zinc, talc, soluție de acid boric cu rol antiseptic și în același timp de îmbunătățire a continuității și rezistenței filmului. Compoziția unguentelor de protecție este redată în tabelul II.

Avînd în vedere gradul marcant de iritare cutanată a noxelor, a fost necesar să se trateze pielea și în orele de repaus cu un unguent igieno-cosmetic cu caracter emolient. Acesta s-a obținut prin asocierea unor excipienți lipofili cum sînt alcoolul cetostearilic sau cetilic, ceară, monostearat de gliceril, vaselină etc. și antiseptice, conservanți (tabelul III).

Controlul eficacității unguentelor protectoare s-a efectuat prin teste „in vitro" (9, 10) bazate pe principiul difuziei, permeabilității, care furnizează indicații asupra capacității de peliculă barieră. Testul constă în aplicarea unguentului cercetat între două rondele de hîrtii de filtru, din care cea superioară se parafinează astfel încît să lase la mijloc un cîmp în formă de cerc, în care se pipetează noxa colorată cu roșu de Sudan III. La intervale de 15′, 30′, 60′, apoi din oră în oră timp de 8 ore și la 24 ore se urmărește dacă noxele traversează pelicula de unguent.

Rezultatele determinărilor efectuate sînt înscrise în tabelul IV, în care sînt înscrise unguentele și noxele studiate. Din analiza datelor, reiese că în decurs de 8 ore noxele împreună cu colorantul nu traversează pelicula de unguent dintre rondele, ceea ce face ca ele să asigure o peliculă protectoare corespunzătoare în intervalul de muncă împotriva acestor noxe. După 24 ore în schimb se observă o penetrare mai mult sau mai puțin accentuată a colorantului prin hîrtia de filtru.

Pentru o apreciere mai reală a capacității protectoare a unguentelor s-a efectuat pe voluntari punerea în contact a noxelor cu pelicula pro-

Tabelul I

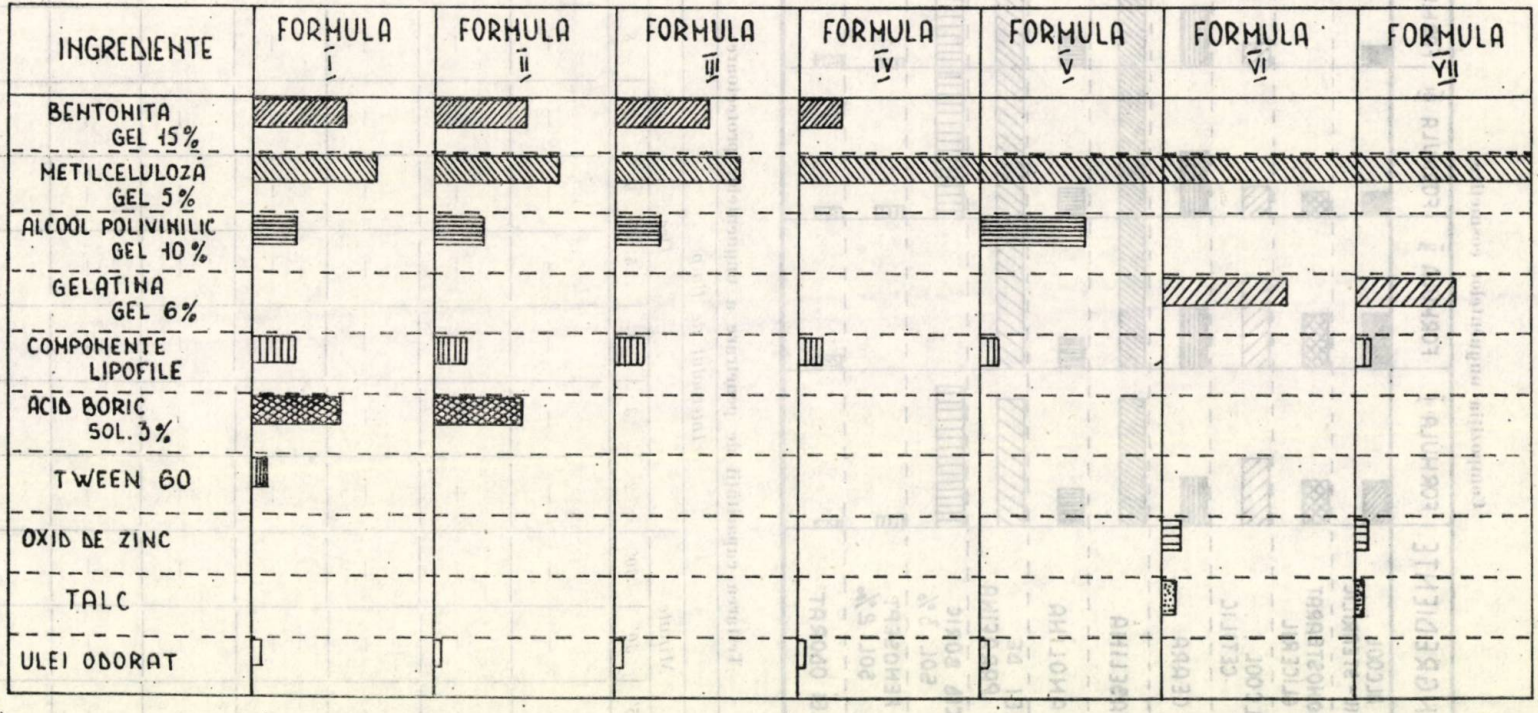
Testarea miscibilității noxelor dermice recoltate din stația „auto-service"

Noxa	*Excipienți*															
	Hidrofili								*lipofili*							
	Alcool polivinilic 10%		*Metilceluloză 2%*		*Carboximetilceluloză sodică 2%*		*Bentonilă 15%*		*Ulei parafină*		*Ulei floarea soarelui*		*Vaselină*		*Lanolină*	
	Imediat	*La 3 zile*	*Imediat*	*La 3 zile*	*Imediat*	*La 3 zile*	*Imediat*	*La 3 zile*	*Imediat*	*La 3 zile*	*Imediat*	*La 3 zile*	*Imediat*	*La 3 zile*	*Imediat*	*La 3 zile*
Motorină + Benzină	−−	−−	−−	−−	−−	−−	−−	pp	++	++	+−	+−	++	++	++	++
Benzină + ulei	−−	−−	−−	−−	−−	−−	−−	pp	++	++	+−	++	++	++	++	++

Legenda
−− Nemiscibil
+− Puțin miscibil
pp Precipită
++ Miscibil
+++ F. miscibil

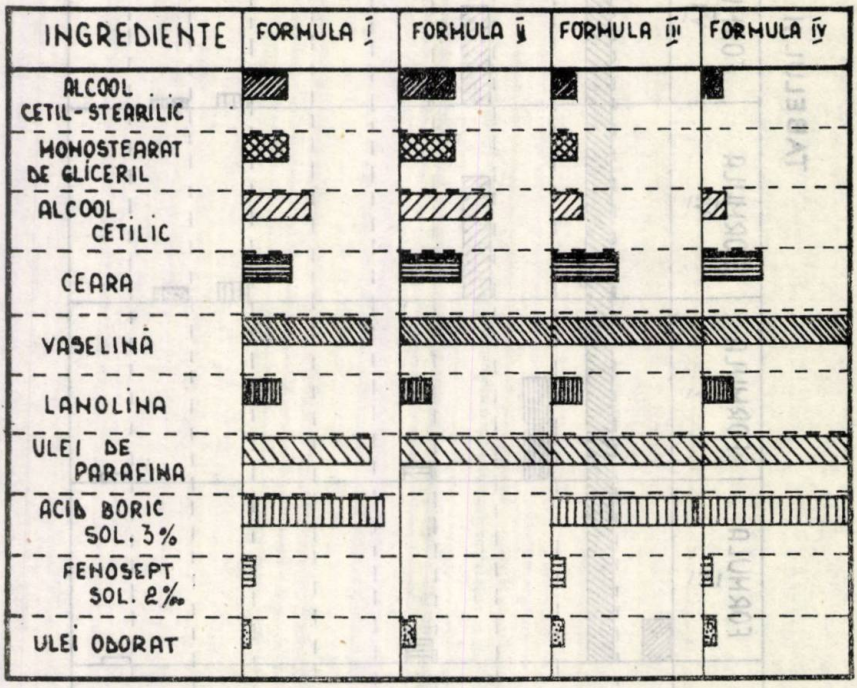
COMPOZIȚIA UNGUENTELOR PROTECTOARE.

TABELUL II



Tabelul III

Compoziția unguentelor cosmetice



Tabelul IV

Testarea capacității de penetrare a unguentelor protectoare

Unguentul	*Intervalul de timp*										*Noxa*
	Minute			*Ore*							
	15′	*30′*	*60′*	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*	*24*	
I	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	A B C
II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	A B C
III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	A B C
IV	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	A B C
V	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	A B C
VI	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	A B C
VII	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	+ —	A B C

Legendă — Nu penetrează; + — Penetrare slabă; + Penetrează; — — Nu penetrează

tectoare, s-a efectuat un „test al pielii" (10), care alături de testul clinic reprezintă o treaptă importantă de verificare înainte ca unguentul să fie la dispoziția medicinei muncii. Pentru aceasta s-a uns o porțiune de piele de 10 cm^2 pe partea internă a antebrațului, cu o cantitate determinată de unguent protector, iar după 10 minute s-au aplicat cîteva picături dintr-un amestec constituit din 1 ml noxă și 1—2 picături Sudan III. După 60 minute se îndepărtează pelicula protectoare și se observă dacă colorantul a penetrat pînă la piele. Determinările efectuate evidențiază aceleași calități protectoare bune.

Un alt obiectiv a vizat studiul condițiilor de calitate ale unguentelor. Toate unguentele au un pH slab acid 5—6 concordant cu pH-ul normal al pielii.

Caracterele structural gelice au fost urmărite prin determinări reologice. S-a efectuat capacitatea de întindere după metoda P. Ojeda, S. Arbusa și curbele de curgere cu vîscozimetrul rotațional „Rheotest". Din valorile determinărilor efectuate la diferite intervale de timp (7, 14, 30, 60, 120 zile) reiese că unguentele posedă o bună capacitate de întindere, ceea ce permite o aplicare lejeră a lor pe piele (fig. 2). S-au trasat și curbele de curgere și vîscozitate a unguentelor, care evidențiază structura de gel, stabilă a unguentelor, cu o tixotropie moderată, favorabilă aplicării pe tegumente (fig. 3, 4).

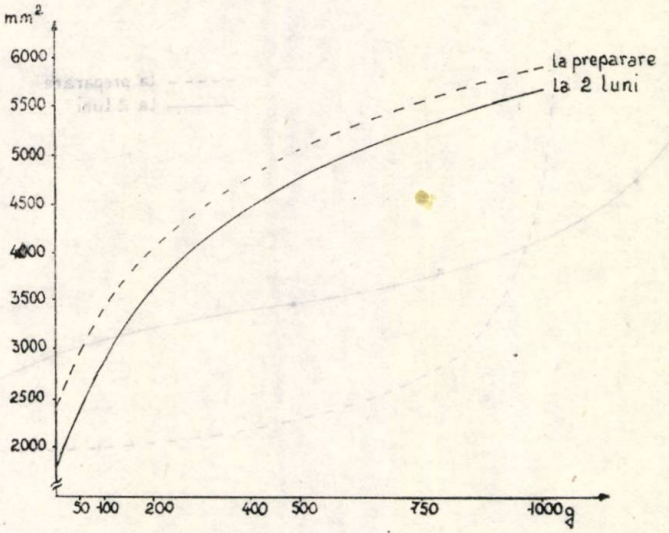


Fig. 2. — Capacitatea de întindere a unguentului VII.

Testarea eficienței unguentelor s-a efectuat asupra unui colectiv format din mecanici, tinichigii auto, vopsitori, și personal auxiliar într-o unitate auto-service. Profilele profesionale enumerate implică un contact permanent pe parcursul timpului de muncă cu noxe cutanate specifice ca : benzine etilate, uleiuri minerale, acid sulfuric, acetonă, coloranți tip duko etc. ca agenți chimici, precum și la numeroase traumatisme mecanice, la nivelul mîinilor, prin tăiere, înțepare, abraziune, contuziune etc.

Unguentul protector a fost aplicat la începerea lucrului, iar după terminarea acestuia și spălarea de rigoare, s-a utilizat unguentul cosmetic.

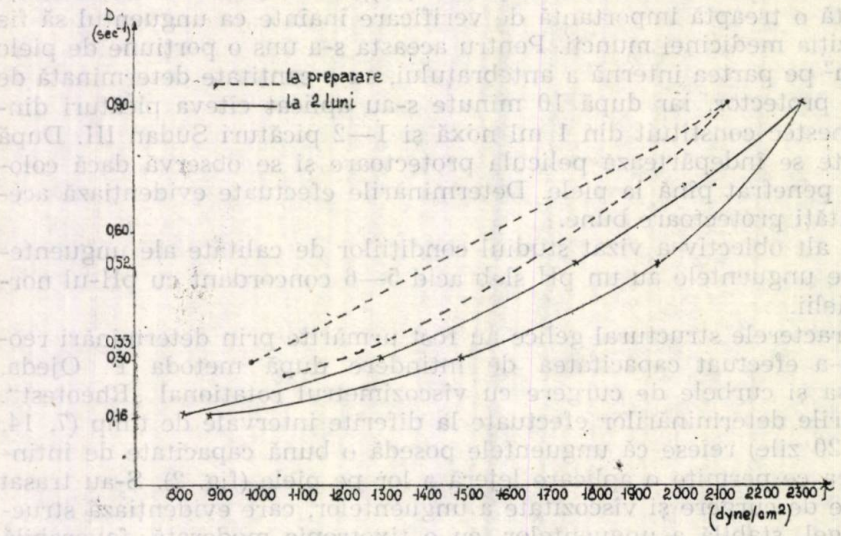


Fig. 3. — Curba de curgere a unguentului IV.

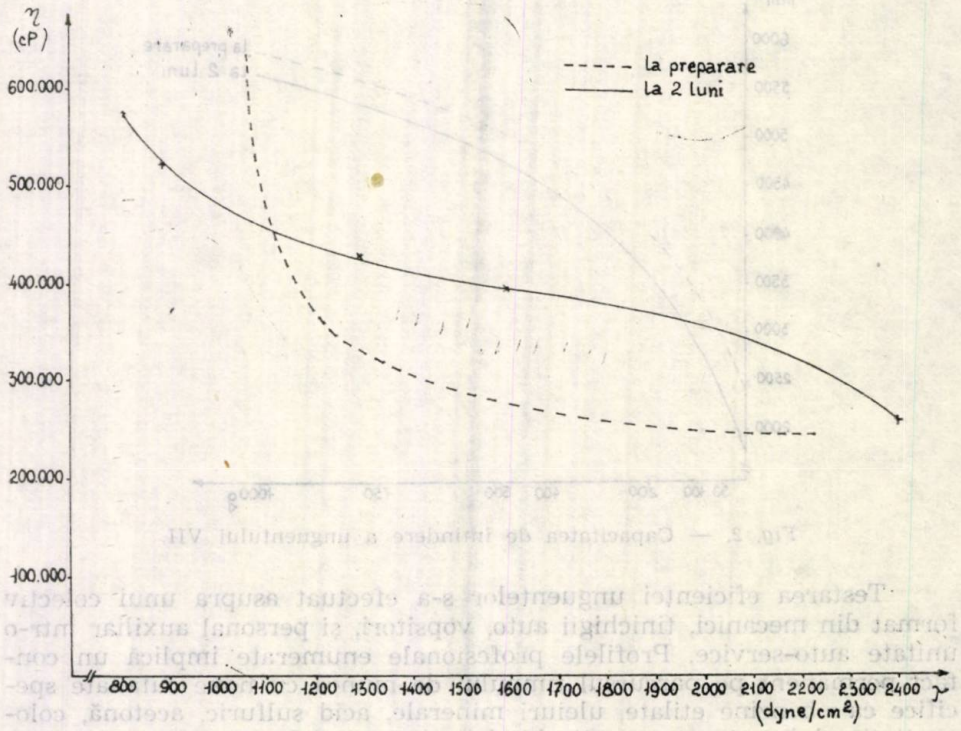


Fig. 4. — Curba vîscozității unguentului.

Durata aplicării acestui unguent a fost de șase săptămîni, cu indicația expresă de a fi utilizat fără nici o pauză (zilnic), indiferent de rezultatele de etapă observate.

A fost experimentat un lot de 52 persoane, de sex masculin, cu o vîrstă medie de 32 ani, avînd profesiunile anterior semnalate.

De menţionat faptul că o bună parte dintre muncitorii examinaţi prezentau diverse microtraumatisme generate de procesul de producţie (fisuri, foliculite, mici hematoame, leziuni unghiale traumatice, eroziuni şi cruste traumatice), precum şi unele leziuni de dermită chimică de contact exogen (dishidroză lamelară sicca, tendinţă la veziculaţie, prurit localizat manual, descuamaţie pe un fond eritematos).

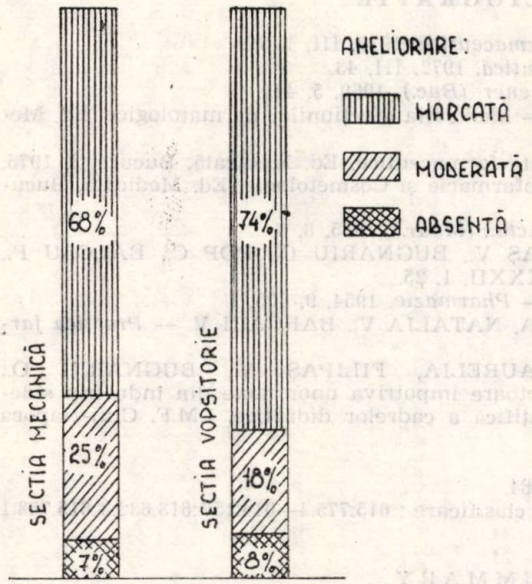


Fig. 5. — Starea cutanată după tratament.

După tratament, starea cutanată se prezintă astfel (fig. 5) : în secţia mecanică se remarcă o ameliorare marcantă la 68% din cazuri, moderată la 25% şi absentă la 7%. În cealaltă secţie, vopsitorie, procentajul efectelor marcante se ridică la 78%, efecte moderate pentru 18% din cazuri şi nu s-a înregistrat nici un efect la 8%.

Este de remarcat faptul că pe toată durata tratamentului nu s-a înregistrat nici un fenomen local sau la distanţă de intoleranţă, sensibilizare alergică, reacţii urticariene sau eczematoase, atestînd o toleranţă foarte bună a preparatului.

Atît subiectiv cît şi obiectiv se constată o accentuare a elasticităţii şi supleţei cutanate la locurile de aplicare (mîini). Preparatul mai prezintă în plus avantajul că nu stînjeneşte cu nimic efortul profesional şi joacă un rol de prevenire a leziunilor chimice şi mecanice ce survin în procesul de producţie.

CONCLUZII

S-au elaborat mai multe formule de unguente protectoare împotriva unor noxe din staţiile de „service-auto".

Pentru formularea preparatelor s-a studiat la locul de muncă starea cutanată a muncitorilor, s-au efectuat o serie de teste de laborator care atestă caracterul iritativ al noxelor.

Eficiența protectoare a unguentelor s-a determinat prin teste de laborator ; ele au fost verificate prin aplicarea directă în procesul de producție. În urma tratamentului se remarcă o ameliorare marcantă la un procentaj important din cazuri, atît în secția mecanică cît și în cea de vopsitorie.

Unguentul se aplică comod, este economic, nu deranjează deloc din punct de vedere profesional și se poate generaliza pentru protecția pielii muncitorilor, din acest sector de activitate.

BIBLIOGRAFIE

1. BEACA MARIETA — *Practica farmaceutică*, 1970, III, 1, 77.
2. CĂPUȘAN I. — *Practica farmaceutică*, 1972, III, 43.
3. CĂPUȘAN I. și colab. — *Derm. Vener. (Buc.)*, 1960, 5, 441.
4. LONGHIN S., DUMITRESCU A. — Medicația afecțiunilor dermatologice. Ed. Medicală, București, 1970.
5. POPOVICI ADRIANA — Unguente farmaceutice. Ed. Medicală, București, 1975.
6. POPOVICI ADRIANA — Dermatofarmacie și Cosmetologie. Ed. Medicală, București, 1982.
7. POZO O., SUNE A. — *Galenica Acta., (Madr.)*, 1955, 8, 7.
8. RUB-SAIDAC AURELIA, FILIPAȘ V., BUGNARIU O., POP C., BĂLOSU P., IANCU M. — *Farmacia*, 1979, XXXII, 1, 25.
9. SCHWARTZKOPF E., ROHN L. — *Pharmazie*, 1954, 9, 405.
10. STĂNESCU V., BEACA MARIETA, NATALIA V., BARCARI V. — *Practica farmaceutică*, 1970, 1, 13.
11. SUCIU GH., RUB-SAIDAC AURELIA, FILIPAȘ V., BUGNARIU O., ALDEA M. — Unguente protectoare împotriva unor noxe din industria siderurgică, A XIX-a Sesiune științifică a cadrelor didactice, I.M.F. Cluj-Napoca 1981, Rezumatul lucrării p. 154.

Articol intrat în redacție la : 12.IX.1984.

Indicele de clasificare : 615.775.4—014.157:613.632.3:615.753.1

SUMMARY

Gh. Suciu, Viorica Filipaș, Maria Aldea, Aurelia Rub-Saidac, N. Maier — PROTECTIVE AND HYGIENE-COSMETIC OINTMENTS AGAINST POLLUTANTS IN AUTO SERVICE STATIONS

In the auto service stations, the workmen's skin comes in direct contact with a number of irritants, i.e. distillation fractions of petrol, benzine, mineral oils, etc. The state of the workmen's skin was studied and several protective ointments with the gels of some macromolecular compounds (methyl cellulose, polyvinyl alcohol, etc.) were prepared, adding small amounts of lipophil components.

The barrier potential of these ointments was determined by laboratory tests and their efficiency tested on the skin of workmen in the mechanical and painting sections of the station. Marked improvement was noted in 70% of cases.

РЕЗЮМЕ

Г. Сучу, Виорика Филипаш, Мария Алдя, Аурелия Руб-Сайдак, Н. Маер — ЗАЩИТИТЕЛЬНЫЕ МАЗИ И ГИГИЕНО-КОСМЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВ ЗАБОЛЕВАНИЙ „АВТОСЕРВИЗНЫХ МАСТЕРСКИХ"

В автосервизных мастерских кожа рабочих является в непосредственном контакте с рядом раздражающих ноксах, составленные из частицах дистиляции нефти, бензин, маслы и т.д. Проверилась состояние кожы рабочих и разработались защитительные мази гелях некоторых макромолекулярных составляющих (метилцелюлоз, поливинильный спирт и т.д.) к которым добавились составляющие липофильные.

Исследовалась на всех лабораториях предельная способность смазей; их эффективность оценивалось лечением кожи рабочих механического и красильного цехов мастерской, выявляя значительное улучшение при 70% случаев.

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Р. Д. Поп, С. Е. Леукуца, Е. Кардан — *Фармакоцинетика метронидазола администрированный внутривено небольшими дозами и повторными дозами человеческим субъектам* 1

С. Е. Леукуца. Р. Д. Под, Е. Кардан — Бионаличность метронидазола администрированный ректально человеческим субьектам 7

Агнес Блазек-Бодо, Илона Киш, Юдит Ежа — *Исследование образования липофильных солей дериватов бензодиазепитов азотическими красителями и их применение с целью микродозировки медазепама* 15

Лукреция Гуци — *Содержание аскорбинной кислоты у растений мелофитного рода. Заметка II* 23

Лучия Мургу, Й. Добреску, В. Стоическу, Шт. Чилиану, Габриела Фуниеру — *Фармкологическое экспериментальное исследование новых деривативных структур оксибис-бензена. Противоконвулсивное действие (Заметка II)* . 27

Дениса Михеле, Шт. Тэмэшан, В. Мехеле — *Исследование по применению РМН в импульсах для определения степени разложения некоторых медикаментов* 31

В. Ламбрино, Г. Думитру, Родика Пэун — *Исследование природной радиоактивности специи Атропа белладона Л, развитая в разных районах и контроль ее активных принципов* 35

Вероника Нача, *Анна Петреску — Спектрофотометрические исследования в связи с кобальт системой гидроксизин* 41

Г. Зуки — *Спектрофотометрическое определение иона* UO_2^{2+} *с моностильным эфиром кислоты — этил-амино-о-гидроксибензолфосфонной* 47

Г. Сучу, Георика Филипаш, Мария Алдя, Аурелия Руб-Сайдак — *Защитные и гигиено-косметические мази против заболеваний „автосервизных мастерских"* 55

Рецензии

Некролог

SUMAR

Pag.

R. D. Pop, S. E. Leucuța, E. Cardan — *Farmacocinetica metronidazolului administrat intravenos în doză unică și doze repetate la subiecți umani* 1

S. E. Leucuța, R. D. Pop, E. Cardan — *Biodisponibilitatea metronidazolului administrat pe cale rectală la subiecți umani* 7

Agnes Blazsek-Bodó, Ilona Kiss, Judit Józsa — *Studiul formării sărurilor lipofile ale derivaților benzodiazepinici cu coloranții azoici și utilizarea acestora în scopul microdozării Medazepamului* 15

Lucreția Guți — *Conținutul în acid ascorbic la plantele din trunchiul melophyta (Nota II). Conținutul în acid ascorbic al unor plante din ordinele Malvales, Geraniales și Tricoceae* 23

Lucia Murgu, D. Dobrescu, V. Stoicescu, St. Cilianu, Gabriela Funieru — *Studiul farmacologic experimental al unor structuri noi derivați de oxi-bis-benzen. Acțiunea anticonvulsivantă (Nota II)* 27

Denisa Mihele, St. Tămășdan, V. Mihele — *Studii privind aplicarea RMN în impulsuri pentru determinarea gradului de alterare a unor medicamente* 31

V. Lambrino, Gh. Dumitru, Rodica Păun — *Studiul radioactivității naturale a speciei Atropa belladonna L dezvoltată în diverse regiuni și controlul principiilor sale active* 35

Veronica Nacea, Ana Petrescu — *Cercetări spectrofotometrice asupra sistemului cobalt(II)-hidroxizina* 41

Gh. Zuchi — *Determinarea spectrofotometrică a ionului UO_2^{2+} cu esterul monoetilic al acidului α etilamino-o-hidroxibenzolfosfonic* 47

Gh. Suciu, Viorica Filipaș, Maria Aldea, Aurelia Rub-Saidac — *Unguente protectoare și igieno-cosmetice împotriva unor noxe din stațiile de „service-auto"* 55

Recenzii

Necrolog

„Cititorii din străinătate se pot abona prin ROMPRESFILATELIA sectorul Export-import presă, P.O. BOX 12—201, Telex 10376, București, Calea Griviței nr. 64—66"

EDITURA MEDICALĂ

I. P. Informația c. 1058

41 500

Lei 10

E 2159 04 Gyogyszer

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

66 R 1985 SEP 1 9

Farmacia

REFERALVA

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE :

Redactor responsabil : prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct : prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție : conf. VASILICA ANTONESCU
prof. ST. TĂMĂȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FIRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, conf. E. PUȘCARU, conf. N. TUCHEL, farm. R. VASILIEV

2

APRILIE — IUNIE 1985

CONTENTS

Page

General Reports

G. Nuță — *Present Day Biochemical Implications of Vitamin A* 65

Originals Works, Experimentals Investigations

Agnes Blaszek-Bodó, Ileana Șeitan, Judit Jozsa, Ilona Kiss — *Potentiometric Titration of Medicamentous Substances in Non-Aqueous Medium Using a Platinum Pretreated Electrode* 75

E. Leucuța, R. D. Pop — *Influence of Some Formula Factors on the Rate of Solution in vitro of Metronidazol in Tablets* 81

Veronica Nacea — *Thermal Behaviour of Some Hydroxyzine Coordination Compounds* 87

T. Stan, L. Armășescu, Eufemia Ștefănescu, D. Bălălău, Mariana Van — *Contributions to the Spectrophotometric Determination of Hydrogen Sulfide in the Air* 95

Lucreția Istrătescu Guți — *The Ascorbic Acid Content of Melophyta Plants. Note III. The Ascorbic Acid Content of Some Plants of the Myrtales, Anacordiales, Rhamnales and Celastrales Orders* 103

Lucreția Istrătescu Guți — *The Ascorbic Acid Content of Melophyta Plants. Note IV. The Ascorbic Acid Content of Some Plants of the Ummbellales, Rubiales, Fagales, Salicales, Juglandales, Ligustrales and Contortae Orders* 107

Lucreția Istrătescu Guți — *The Ascorbic Acid Content of Melophyta Plants. Note V. The Ascorbic Acid Content of Some Plants of the Tubiflorae Order* 113

F. Fabian, Maria Polinicencu — *Study on the Content in Aromatic Polycyclical Hydrocarbons of Some Medicamentous Substances and Magisteries* 117

Aneta Verbuță, I. Mîndreci, Irina Capșa, G. Gherasim, Judith Iancu — *Investigation on the Introduction of Wetable Sulfur in the Pharmaceutical Technique (Note 17)* 123

Reviews

Reports

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 10, Sectorul I – Telefon 13.89.73 – 14.10.71

VOLUMUL XXXIII APRILIE 2 IUNIE 1985

REFERAT GENERAL

Implicațiile biochimice actuale ale vitaminei A

G. Nuță

Disciplina de Biochimie, Facultatea de Farmacie, București

Descoperită în 1909, într-un extract solubil în grăsime, din gălbenușul de ou și considerată esențială pentru viață, a marcat începutul a 75 de ani de cercetări, pentru aprofundarea mecanismelor sale de acțiune.

În 1931, P. Karrer, obține un preparat foarte pur, propune structura chimică și denumirea de retinol, iar în 1947 este sintetizată în stare de puritate avansată (30).

Este stabilă și termostabilă, în absența oxigenului, chiar la temperaturi ridicate, însă alterată de radiațiile ultraviolete și luminoase. În organism se găsește sub trei forme : retinol, retinal și acid retinoic.

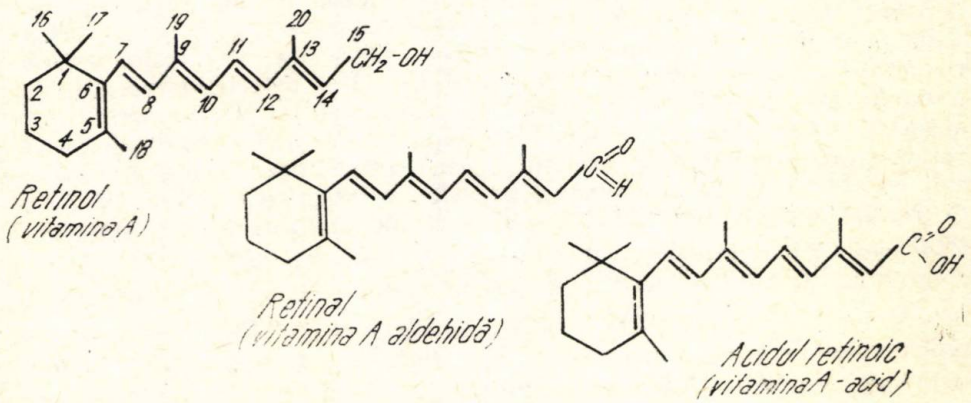


Fig. 1

Este necesară pentru menținerea sănătății și capacității de muncă, pentru că participă în mai multe procese biochimice și fiziologice :

1. Vitamina A acționează în procesul de reproducere, stimulînd spermatogeneza și steroidogeneza la sexul masculin și feminin, iar la sexul feminin și în dezvoltarea embrionului (4, 5, 34).

2. Intervine în procesul de dezvoltare al oaselor, printr-un mecanism de activare al hormonului de creștere (1, 44).

3. Menține și stimulează capacitatea imunologică a omului și animalelor (18, 22, 26, 29).

4. Este necesară menținerii și diferențierii celulelor din țesuturile epiteliale : plămîn, trahee, intestin, colon, vezică biliară, piele, sîn și uter (7, 12, 20, 42, 43).

5. Reduce toxicitatea pesticidelor organofosforice, DDT, metioninei, 3-metil-indolului, benzopirenului etc. (6, 10, 31, 32).

6. Inhibă prevenirea și dezvoltarea cancerelor în mod deosebit a organelor acoperite de țesut epitelial (20, 42).

7. Funcția vizuală este asigurată numai de către retinal (42).

8. Acidul retinoic nu este necesar procesului de reproducere și vederii, iar în concentrație crescută este dăunător (2). Studiile asupra lui și a derivaților lui sînt extinse pentru stabilirea efectelor lor în tratamentul neoplasmelor epiteliale și în dermatologie.

Cercetările din ultimii ani au clarificat digestia, absorbția, rezerva, catabolismul și toxicitatea ei.

În prezent studiile sînt îndreptate asupra rolului acestei vitamine și a derivaților săi în chimioterapia cancerului.

DIGESTIA ȘI ABSORBȚIA VITAMINEI A

Cantitatea necesară organismului provine din β-carotenul existent în regnul vegetal și esterii retinolului din țesuturile animalelor. O unitate internațională (UI) este echivalentă cu 0,3 μg all-trans-retinol.

În general 1 μg retinol este asigurată biologic de 6 μg de β-caroten și în jur de 12 μg carotenoizi.

β-carotenul este scindat prima dată în două molecule de vitamină în mucoasa intestinului subțire, de către două enzime solubile : β-caroten-15,15′-dioxigenaza și retinaldehidroreductază. Scindarea se produce la dubla legătură centrală după un mecanism dioxigenazic și rezultă două molecule de retinaldehidă, care sînt reduse de către retinaldehidă-reductază în două molecule de retinol (11, 12). Esterii retinolului din alimente sînt hidrolizați în intestinul subțire și retinolul rezultat este absorbit de celulele epiteliale. Retinolul din celulele epiteliale și cel rezultat prin scindarea β-carotenului este reesterificat cu acizi grași saturați cu catenă lungă și absorbiți pe cale limfatică în asociere cu chilomicronii. O parte din chilomicroni sînt metabolizați și cei rămași în totalitate cu toți esterii retinolului sînt transportați pe cale sanguină la ficat. β-carotenul nescindat este absorbit prin celulele intestinului subțire, în asociere cu chilomicronii și lipoproteinele, care este transportat pe cale limfatică, respectiv plasma sanguină. El este depozitat la oameni și diferite animale, în cantitate limitată, în țesuturile de depozitare ale grăsimilor (20).

METABOLIZAREA VITAMINEI A ÎN FICAT

Esterii retinolului în special sub formă de palmitat sînt depozitați în ficat, în asociere cu picături de lipide.

S-a dovedit că celulele Kupffer nu joacă un rol important în depozitarea retinolului, locul preferat fiind celulele parenchimului hepatic în condiții normale. Au fost propuse și lipocitele (celulele lui Ito sau fat-storing cell) ca loc de depozitare a rezervei de retinol, dar se apreciază că o asemenea depozitare se produce în condiții de hipervitaminoză (11, 12).

Este cert că vitamina A esterificată este depozitată în proporție de 80—90% în hepatocitele parenchimului hepatic. Experiențe mai recente consemnează că după 30 de minute de la administrarea retinilesterului radioactiv, este depozitat în parenchimul hepatic, dar reapare și în celulele neparenchimale. După două ore retinilesterul este transferat în cantitate cu mult mai mare în țesutul hepatic neparenchimal (3).

În hepatocit retinolul este oxidat în cantitate mică, în acid retinoic și retinal (20). Esterii retinolului sînt hidrolizați și mecanismul hidrolizei este mai puțin cunoscut. S-a identificat o retinil palmitathidrolază în ficat, enzimă care participă la această reacție, necesară și stimulării sărurilor biliare (12).

Vitamina A se leagă de o proteină specifică de transport numită retinol-binding-protein (RBP), care este sintetizată și secretată de celulele parenchimului hepatic. Sub această formă este transportată de plasmă la nivelul celulelor din țesuturi.

TRANSPORTUL RBP ȘI PREALBUMINEI

RBP este constituită dintr-o singură catenă polipeptidică, cuprinde 182 aminoacizi, trei legături disulfurice cu o greutate moleculară aproximativ 20 000 și mobilitate α-electroforetică. Conține un singur situs pentru legarea unei singure molecule de retinol. În plasmă RBP circulă normal sub formă de complex retinol RBP (holo-RBP).

RBP este legată puternic de altă proteină, prealbumina plasmatică și circulă normal sub formă de complex RBP-prealbumină, în proporție molară de 1:1. Concentrația obișnuită a RBP din plasmă este în jur de 40—50 μg/ml și a prealbuminei aproximativ 200—300 μg/ml.

În afară de rolul de transport al vitaminei A, prealbumina îndeplinește rolul de legare și transport plasmatic al hormonilor tiroidieni. Formarea complexului RBP-prealbumină servește la reducerea filtrării glomerulare și catabolismului renal al RBP (13).

Prealbumina este caracterizată cel mai mult ca o proteină complet umană, fiind o moleculă stabilă și tetrameră simetrică, a cărei greutate moleculară este de 54—980. Pare să conțină patru locuri de legătură pentru RBP. Acidul retinoic se unește cu RBP cu o afinitate similară retinolului. Mobilizarea vitaminei A din ficat, ca și aportul la nivelul țesuturilor periferice, este corelată de factorii care modulează biosinteza și secreția RBP. Experiențele efectuate pe animale au demonstrat că depleția în vitamină, blochează secreția de RBP, în timp ce repleția stimulează secreția acesteia.

Studiile clinice menționează că o dietă săracă în proteine și calorii este frecvent însoțită de o scădere a necesarului de vitamină A. Pe de altă parte concentrația RBP este scăzută la pacienții care prezintă afecțiuni hepatice și mărită în cazul afecțiunilor renale cronice. Aceasta

reflectă rolul ficatului în biosinteza RBP şi rolul rinichiului mai cu seamă în catabolismul său. Dintre fracţiunile subcelulare ale celulei hepatice microzomii şi aparatul Golgi contribuie în măsură mai mare la biosinteza şi secreţia RBP. Aparatul Golgi conţine maximum 22% din RBP în ficatul şobolanilor normali şi numai 9% în cazul unui deficit în vitamină A (13).

MECANISMUL DE ACŢIUNE AL VITAMINEI A

Au fost elaborate două idei cu privire la rolul vitaminei în procesul de menţinere şi diferenţiere a celulelor epiteliale.

Prima idee este asemănătoare cu mecanismul de acţiune al hormonilor steroizi. Hormonul pătrunde în celulă şi se leagă de o proteină specifică receptoare. El este transportat în acest mod în nucleul celulei, unde se găseşte un situs de legare pentru proteina receptoare. Hormonul împreună cu proteina receptoare se fixează pe un cromozom şi induce sinteza unui ARN-mesager.

În mod asemănător, retinolul aşa cum am amintit se leagă în plasma sanguină de o proteină transportoare specifică (RBP) şi este vehiculată la nivelul celulelor, unde se fixează pe membrană. Retinolul pătrunde în celulă şi se leagă de o altă proteină specifică receptoare (proteină de legătură celulară a retinolului) (CRBP).

Distribuţia celulară a retinol-binding-proteinei (CRBP) este diferită de la un ţesut la altul. A fost pusă în evidenţă în ţesutul hepatic epididimal. Radioimunologic s-a relevat că CRBP este localizat mai mult în cazul epididimal în special la nivelul segmentului iniţial şi regiunea proximală. Această suprafaţă este cunoscută a fi implicată în sinteza şi secreţia factorilor necesari maturaţiei spermei (34). În mod asemănător acţionează şi acidul retinoic. Celular-retinol-binding protein pătrunde în nucleul celulei, posibil şi în mitocondrie, unde produce sinteza ARN şi conformaţia genomului (42). Această asemănare cu mecanismul biochimic de acţiune al hormonilor steroizi, sprijină teoria „hormonală de acţiune a vitaminei A". A doua teorie susţine ideea participării retinolului şi acidului retinoic în procesul de biosinteză al glicoproteinelor.

VITAMINA A ŞI BIOSINTEZA GLICOPROTEINELOR

S-a observat că un alcool nesaturat constituit din 20 resturi izoprenice numit „dolicol" stimulează biosinteza glicoproteinelor la microorganisme, plante şi animale.

În mod asemănător s-a constatat că şi alte substanţe care conţin în molecule un număr mai mic de resturi de izopren participă în procesul de biosinteză al glicoproteinelor. Vitamina A (retinolul) şi acidul retinoic, constituite din patru resturi de izopren, sînt necesare biosintezei glicoproteinelor în ţesuturile epiteliale, membrane şi ficat (7, 8, 12, 13, 20, 21, 42, 43).

Monozaharidele necesare biosintezei glicoproteinelor cum sînt : manoza, galactoza şi hexozaminele sînt activate sub formă de guanozindifosfat, reacţie ce are loc în microzomi. Biosinteza glicoproteinei din proteină şi monozaharidul activat se petrece în interiorul canalului reticulului endoplasmatic. Secvenţa reacţiilor ce se produce este următoarea :

a. Retinolul reacţionează cu ATP (acidul adenozintrifosforic) şi rezultă retinolfosfatul în prezenţa retinolkinazei, reacţie la care participă şi hormonii tiroidieni.

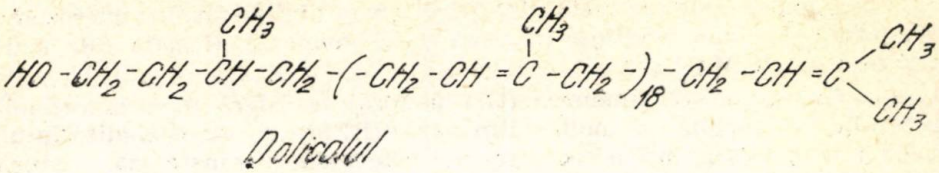

Dolicolul

Fig. 2

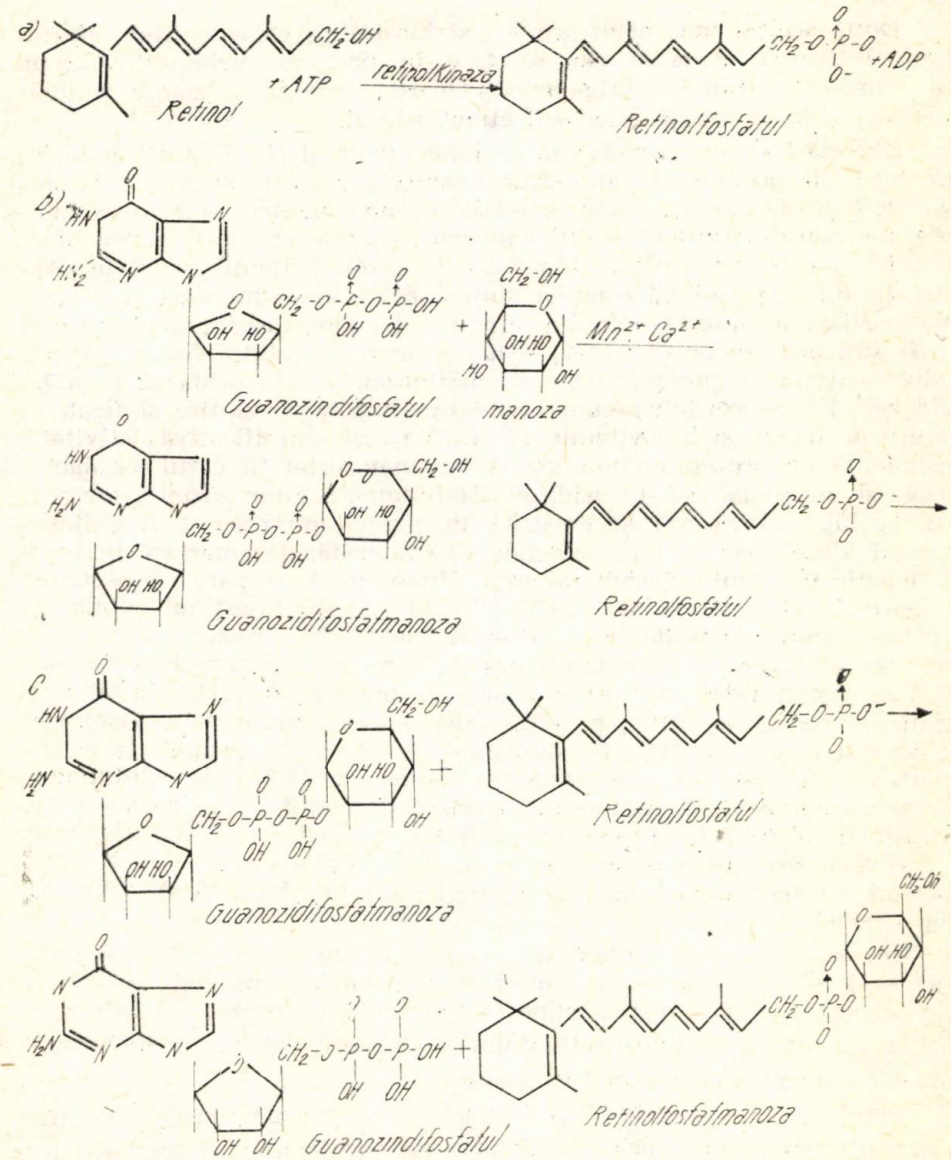

a)
Retinol
+ ATP
retinolkinaza
+ ADP
Retinolfosfatul
b)
Guanozindifosfatul
manoza
Mn2+ Ca2+
Guanozindifosfatmanoza
Retinolfosfatul
Guanozindifosfatmanoza
Retinolfosfatul
Guanozindifosfatmanoza
Guanozindifosfatul
Retinolfosfatmanoza

Fig. 3

b. Manoza este activată de către guanozindifosfat în microzomi, sub formă de guanozindifosfatmanoză (GDP-manoză). Reacția este activată de ionii de Mn^{2+} și Co^{2+}.

c. Guanozindifosfatmanoza (GD-manoza) transferă manoza retinolfosfatului și rezultă retinolfosfatmanoza (RPM) și guanozindifosfatul. Enzima care catalizează această reacție este manoziltransferaza, comună majorității țesuturilor. În absența retinolfosfatului exogen, acceptorul manozei devine dolicilfosfatul și se formează dolicilfosfatmanoza (7).

Retinolfosfatmanoza funcționează ca donor al manozei acceptorilor endogeni ai membranelor cu formare de manolipide și glicoproteinmanoză.

După același mecanism are loc și biosinteza galactozilretinolfosfatului. Activarea în acest caz se face în prezența uridindifosfatului, sub formă de uridindifosfatgalactoza. Acesta cedează galactoza retinolfosfatului și se formează galactozilretinolfosfatul.

Cercetări recente precizează că ionii bivalenți (Mn^{2+}, Co^{2+} și Mg^{2+}) sînt esențiali biosintezei retinolfosfatmanozei, dar nu afectează biosinteza dolicilfosfatmanozei. Concentrația optimă pentru sinteza retinolfosfatmanozei din retinolfosfatul endogen este mai crescută pentru Mg^{2+} (10 mM), iar pentru Co^{2+} și Mn^{2+} (5—10 mM). Tritonul x-100 în concentrație de 0,5% inhibă complet sinteza retinolfosfatmanozei și o inhibiție parțială a sintezei dolicilfosfatmanozei endogene. Lipsa retinolului din ficatul animalelor (hamster) scade rezerva în retinol fosfat (8). S-a studiat activitatea glicozidazei, neuromidinazei, α-L-fucozidazei, β-galactozidazei și β-N-acetilglucozaminidazei din intestinul subțire și ficat, în condiții de hiper- și hipovitaminoză A. Cea mai semnificativă activitate, dependentă de prezența vitaminei A s-a manifestat în cazul β-galactozidazei și în special α-L-fucozidazei. Activitatea acestor enzime este scăzută în hipervitaminoză și crescută în hipovitaminoză A. Activitatea neuraminidazei este în mod obișnuit slab alterată, dar marcată în țesutul hepatic în cazul hipervitaminozei. Vitamina A se pare că participă în controlul alosteric al activității glicozidazei din intestinul subțire și în catabolismul glicoproteinelor. Alterările activității acestor enzime s-au constatat în hiper- și hipovitaminoză A, care este responsabilă de modificările compoziției glicoproteinelor din membrană (21). Glutationul hepatic se reduce cu 31%, pe cînd activitatea glutation -S-transferazei hepatice sporește cu 41% la animalele deficitare în retinol. În colon activitatea glutation -S-transferazei se reduce cu 40,7%, iar glutationul rămîne neschimbat (14). Activitatea superoxid-dismutazei se reduce semnificativ în plămîn și rămîne nemodificată în ficat, în lipsa retinolului. Activitatea catalazei se reduce atît în plămîn, cît și în ficat, cînd șobolanii au fost supuși unei diete deficitare în vitamină A, timp de 5—6 săptămîni (9).

Importanța rolului vitaminei A și acidului retinoic în procesul biosintezei glicoproteinelor din membrana celulelor epiteliale este evidentă. Acest aspect al cercetărilor se îndreaptă în prezent și viitor în direcția descifrării acțiunii retinolului și folosirii lui în chimioterapia cancerelor epiteliale sau numai în prevenirea lor.

Este cunoscut că primele tulburări în neoplasmele epiteliale apar la nivelul membranelor, prin mobilizarea glicoproteinelor și creșterea lor în plasmă și urină.

Vitamina A în concentrații normale este necesară menținerii sănătății, dar administrarea ei în cantități crescute timp mai îndelungat nu este lipsită de importanță, deoarece are acțiune dăunătoare.

NECESITATEA ȘI TOXICITATEA VITAMINEI A

Un aport zilnic de 4 000—6 000 UI (1,4—2 mg) pentru o persoană adultă este considerată că asigură necesitățile organismului (10, 11).

În condițiile unei diete suficiente cantitatea de β-careton în plasmă este 80—120 μg/dl, iar a vitaminei A de 30—60 μg/dl. Conținutul vitaminei A din plasma sanguină scade sub 20 μg/dl în cazuri de avitaminoză. Cantitatea totală de vitamină A în plasma sanguină crește la valori de circa 300—400 μg/dl, după administrări de doze mai mari (25 000—50 000 UI/zi) (20). Se observă o scădere a cantității de vitamină A în plasmă și ficat ; după administrarea de durată lungă (30 zile), a acidului retinoic (19).

S-a sugerat ca indicator acceptabil să fie considerată rezerva a 20 μg/g ficat, deoarece prea mulți factori influențează modificarea valorilor plasmatice (27). Consumul a 6 g/kilocorp de alcool produce o creștere a concentrației retinolului plasmatic de la 45 μg/100 ml la 65 μg/100 ml după 6 ore și continuă să se mențină crescută și după 24 ore. Concentrația RBP plasmatic în aceste condiții scade la 6 ore de la consum și crește după 24 ore. Administrarea acută de etanol scade concentrația vitaminei A din ficat de la 171,3 μg/g ficat, la 140 μg/g ficat (37).

Stresul prin imobilizare cronică produce o scădere a vitaminei A din ser, ficat, testicul și rinichi și o creștere a celei din glanda suprarenală cu 62,3% (24, 25).

Scăderea rezervei hepatice în vitamină A și creșteri plasmatice, precum RBP, se constată și în cazul folosirii pilulelor contraconcepționale pe bază de estrogeni (10). Merită să fie reținut că vitamina A ameliorează toxicitatea metioninei (31, 32). Este important deoarece ambii compuși previn apariția și dezvoltarea neoplasmelor. Efectul protectiv se constată și în cazul toxicității metil-indolului, metabolitului major al triptofanului (6). În doze excesive (40 000 UI/100 g) retinilpalmitatul declanșează o creștere urinară semnificativă a 3-metil-histidinei și creatininei. Sigur că și vitamina A, ca și oricare vitamină, prezintă toxicitate, dacă este administrată în doze necontrolate și timp mai îndelungat. În aceste cazuri capacitatea de depozitare a ficatului este epuizată, precum și a legării de proteina purtătoare (RBP). Acetatul de retinol în doze de 50 000 UI, stimulează sinteza ARN și proteinelor în toate structurile ovarului și endometrului. Administrarea lui în doze de 80 000 UI inhibă sinteza ARN în ovar și endometru cu modificări profunde ale epiteliului folicular și ovocitelor (5).

În doze moderate (50 000 UI) stimulează steroidogeneza ovariană, pe cînd în doze crescute 80 000 UI inhibă acest proces (4).

Simptomele de intoxicație acute apar în general după doze de la 300 000 la 40 000 la copii și 1 000 000 UI la adulți. Manifestările dominante sînt de hipertensiune intracraniană, căderea părului, descuamarea pielii etc., care apar în cazuri de intoxicații cronice.

Depozitarea crescută în ficat, accelerează degradarea ei în țesuturi, vezică biliară și eliminarea lor prin intestinul gros și rinichi.

Metabolizarea retinolului se face de preferință în microzomii din următoarele țesuturi : ficat, intestinul subțire, rinichi, trahee, plămîn și testicul. Reacția principală de degradare a retinolului este cea de oxidare. Enzimele necesare procesului de oxidare sînt : NAD, NADP, 5-6-epoxidaza și retinoil-β-glucoronidaza. Acest echipament enzimatic este activat de către ionii de Mg^{2+} și ATP. Retinolul este oxidat la retinal, acid retinoic, acid 13-cis-retinoic, acid 5-6-epoxi-retinoic, acid-4-hidroxiretinoic, acid-4-oxo-retinoic. Acidul retinoic în bilă și rinichi se conjugă cu acidul glucuronic și formează acidul-β-glucuronid-retinoic (36). Acidul 5-6-epoxiretinoic apare la 3 ore de la administrarea acidului retinoic, dar nu mai este detectat după 6 ore.

Acidul 13-cis-retinoic a fost identificat în sînge, trahee, plămîn, testicul, intestinul subțire și rinichi. Acidul all-trans-4-hidroxi-retinoic apare în trahee și plămîn. Acidul all-trans-4-oxoretinoic în intestinul subțire, în cantitate mai mare 2,7%, iar în celelalte țesuturi în cantitate mai mică (38).

Acidul β-glucoronid-retinoic excretat în bilă este de 12%. Mecanismul reacțiilor de degradare poate fi schematizat în următoarea succesiune de reacție :

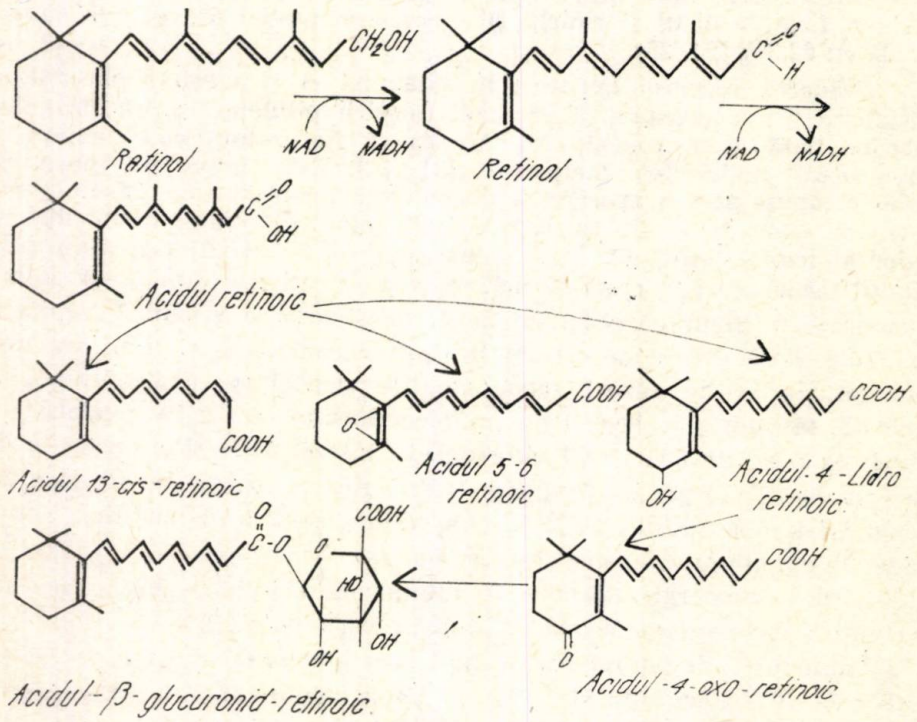


Fig. 4

În rinichi oxidarea este mai avansată şi se degradează o parte din catena laterală, ca şi metilul din poziţia 6, care se oxidează. Cei trei compuşi identificaţi sînt (16) :

Oxidarea acidului retinoic se produce şi în intestinul gros, iar în fecale s-au identificat 3 compuşi (15) :

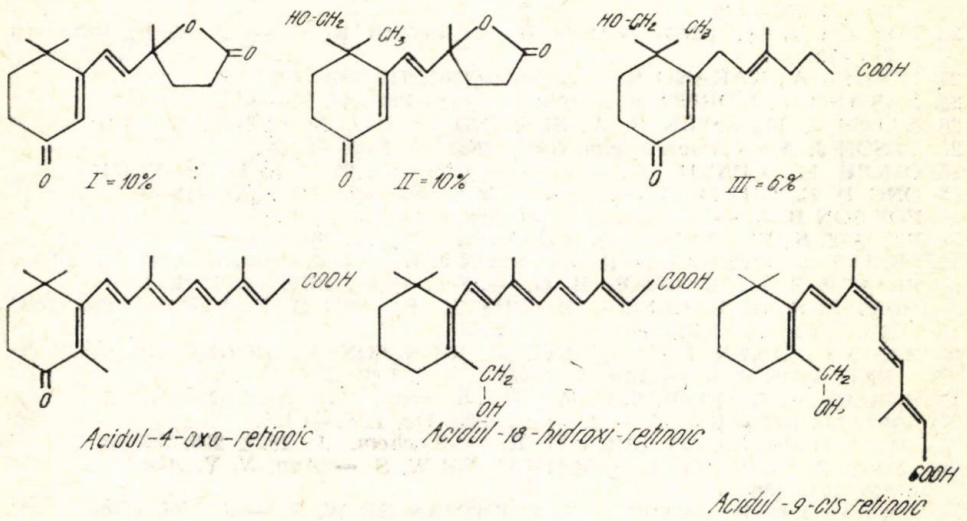


Fig. 5

În intestinul gros oxidarea se produce şi la metilul din poziţia 18. Cercetările în ceea ce priveşte mecanismul degradării n-au reuşit să stabilească în totalitate enzimele care participă în aceste procese.

BIBLIOGRAFIE

1. AHLUWALIA G. S., KAUL L., AHLUWALIA B. S. — *J. Nutr.*, 1980, 110, 1 185—1 193.
2. AXELSSON I., DAHL I.M.S. — *Fed. Proc.*, 1979, 39, Part. 1, 438.
3. BLOMHOFF R., HELGERUD P., RASMUSSEN M., BERG I., NORUM K. R. — *Proc. wat. Acad. Sci. (Wash)*, 1982, 79, 7 326—7 330.
4. BROWN M. A. — *Bjull. eksp. Biol. Med.*, 1983, 96, 110—112.
5. BROWN M. A., FEDOROV E. V. — *Bjull. ekso. Biol. Med.*, 1983, 96, 108—110.
6. BURLEY F. E., BRAY T. M. — *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, 1983, 61, 816—821.
7. DE LUCA L. M., BHAT P. V., SASAK W., ADAMO S. — *Fed. Proc.*, 1979, 38, 2 535—2 539.
8. DE LUCA L. M., BRUGH M. R., SILVERMAN-JONES C. S., SHIDOJI Y. — *Biochem. J.*, 1982, 208, 159—170.
9. DOGRA S. C., KHANDUJA K. L., GUPTA M. P., SHARMA R. A. — *Acta vitamin. enzymol.*, 1983, 5, 47—52.
10. FERRANDO R. — *Bull. Acad. nat. Méd. (Paris)*, 1981, 165, 503—510.
11. GEUBEL P. A., RAHIER J. — *Rev. méd. Liège*, 1983, 38, 679—684.
12. GOODMAN DE W. S., — *Fed. Proc.*, 1980, 39, 2 716—2 722.
13. GOODMAN DE W. S. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1981, 539, 69—90.
14. GUPTA M. P., DOGRA S. C., KHANDUJA K. L., SHARMA R. R. — *Acta vitamin. enzymol.*, 1983, 5, 141—145.
15. HÄNNI R., BIGLER F. — *Helv. chim. Acta.*, 1977, 881—887.
16. HÄNNI R., BIGLER F., MEISTER W., ENGLERT G. — *Helv. chim. Acta*, 1976, 59, 2 221—2 227.
17. HILLGARTNER F. B., MORIN D., HANSEN J. — *Biochem. J.*, 1982, 202, 499—508.

18. JURIN M., TANNOCK I. F. — *Immunology*, 1972, 23, 283, 287.
19. KEILSON B., UNDERWOOD B. A., LOERCH J. D. — *J. Natur.*, 1979, 109, 787—795.
20. KOLB E. — *Z. Ges. Inn. Mrd.*, 1981, 36, 897—902.
21. KON I. YA., VALYAKINA T. T., TEMIRKULOVA R. S., LAVROVA N. C. — *Vop. med. Him.*, 1980, 26, 704—711.
22. KUTTY P. M., MOHANRAM M., VINODINI R. — *Acta vitamin. enzymol.*, 1981, 3, 231—235.
23. LOERCH J. D., UNDERWOOD B. A., LEWIS K. C. — *J. Nutr.*, 1979, 109, 778—786.
24. MORITA A., NAKANO K. — *J. Nutr.*, 1982, 112, 789—795.
25. NAKANO K., MORITA A. — *Brit. J. Nutr.*, 1982, 47, 645—652.
26. NAUSS K. M., MARK D. A., SUSKIND M. — *J. Nutr.*, 1979, 109, 1 815—1 823.
27. OLSON J. A. — *Amer. J. clin. Nutr.*, 1982, 35, 1 166—1 168.
28. OMORI M., CHYTIL F. — *J. biol. Chem.*, 1982, 257, 14 370—14 374.
29. ONG D. E., CHYTIL F. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1981, 359, 415—417.
30. POWSON B. A. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1981, 359, 1—8.
31. PENG Y. S., EVERSON J. K. — *J. Nutr.*, 1979, 109, 281—290.
32. PENG Y. S., RUSSELL D. H., EVENSON J. K. — *Fed. Proc.*, 1979, 39, Part. 1 439.
33. PLANTE E. O., JOHNSON B. G. — *Fed. Proc.*, 1979, 39, Part. 1 437.
34. PORTER S. B., FRAKER L. D., CHYTIL F., ONG D. E. — *Proc. natl. Acad. Sci. (Wash.)*, 1983, 80, 6 586—6 590.
35. RASK L., ANUNDI H., BÖHME J., ERIKSSON V., RONNE H., SEGE K., PETERSON P. A. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1981, 359, 79—90.
36. ROBERT A. B., FROLIK C. A. — *Fed. Proc.*, 1979, 38, 2 524—2 527.
37. SATO M., LIEBER C. S. — *J. Nutr.*, 1982, 112, 1 188—1 196.
38. SILVA D. P. JR., DE LUCA H. R. — *Biochem. J.*, 1982, 206, 33—41.
39. SMITH J. E., BOREK C., GOODMAN DE W. S. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1981, 359, 171—180.
40. SOPRANO D. R., SMITH F. E., GOODMAN DE W. S. — *J. biol. Chem.*, 1982, 257, 7 693—7 679.
41. UNDERWOOD B. A., LOERCH J. D., LEWIS K. G. — *J. Nutr.*, 1979, 109, 796—806.
42. WALD G. — *Science*, 1968, 162, 230—239.
43. WOLF G. — *Ernährungsforsch.*, 1981, 26, 9—12.
44. WOLF G., KISRHES T. C., MASUSHIGE S., SCHREIBER F. B., SMITH M. J., ANDERSON R. S. — *Fed. Proc.*, 1979, 38, 2 540—2 543.
45. ZILE M., BUNGE E. C., DE LUCA H. R. — *J. Nutr.*, 1979, 109, 1 787—1 796.
46. ZILE M., BUNGE E. C., DE LUCA H. R. — *Fed. Proc.*, 1979, 39 (Part. 1), 437.

Articol intrat în redacție la : 2.XI.1984

Indicele de clasificare : 615.356A—015.13

Titrarea potenţiometrică a substanţelor medicamentoase în mediu neapos folosind electrod pretratat de platină

Agnes Blazsek-Bodó, Ileana Şeitan, Judit Józsa, Ilona Kiss

Disciplina de controlul medicamentelor, Facultatea de Farmacie, Tg. Mureş

REZUMAT *S-a elaborat o metodă de indicare sensibilă a titrărilor potenţiometrice efectuate în mediu neapos a acizilor carboxilici cu importanţă farmaceutică. Prin înlocuirea electrodului de sticlă cu un electrod de Pt pretratat oxidativ, utilizat ca electrod indicator, se înlătură inconvenientele folosirii electrodului de sticlă în solvenţii organici. Sistemul de electrozi propuşi: Pt pretratată-calomel poate fi utilizat în acetonă, alcool metilic absolut, dimetil formamidă, metil etil cetonă, în vederea dozării unor acizi organici ca atare sau în amestecuri. Saltul de potenţial în jurul punctului de echivalenţă variază în funcţie de solventul utilizat şi de proprietăţile acidului de dozat, avînd valori între E= 150—550 mV. Drept model s-au ales acizii următori: acid benzoic, acid salicilic, acid dietil barbituric, Brufen\ şi Meclofenoxat HCl, care au fost titraţi cu $NaOCH_3$, 0,1 N. Din calculul statistic rezultă că şi amestecurile de acizi se titrează cu o reproductibilitate şi sensibilitate foarte bună; astfel s-au dozat dintr-o probă componenţii amestecurilor: acid salicilic-acid benzoic, clorhidrat de papaverină-luminal, respectiv Brufenul din drajeuri în prezenţa acidului stearic utilizat drept excipient.*

Medicamente
Titrare
Electroliză

Determinarea protometrică în mediu neapos a substanţelor medicamentoase, cu funcţii acide sau bazice, prezintă o importanţă deosebită în controlul medicamentelor. În afara indicării vizuale a punctului de echivalenţă, titrările potenţiometrice au importanţă în primul rînd în cazul dozării substanţelor medicamentoase din formele farmaceutice prezente în soluţii tulburi sau colorate.

În titrările protometrice neapoase se foloseşte drept sistem de electrozi : electrod de sticlă şi de calomel. Utilizarea electrodului de sticlă prezintă însă o serie de inconveniente, dintre care menţionăm : valoarea ridicată a potenţialului de joncţiune format, fenomenul îmbătrînirii rapide a electrodului de sticlă în solvenţi organici, necesitatea îndepărtării cantitative a apei de pe suprafaţa electrodului înainte de titrare, iar între titrări asigurarea gonflării membranei de sticlă prin păstrarea ei în apă (1, 2). Datorită acestor dezavantaje s-a pus problema înlocuirii

electrodului de sticlă cu unul adecvat pentru dozările protrometrice în solvenți neapoși.

Pe baza datelor din literară (3—8) am presupus că electrodul de Pt pretratat va funcționa și în solvenți organici, ca electrod de lucru a titrărilor acido-bazice. Față de rezultatele obținute cu electrod de Pt netratat (5, 7) s-a dovedit că comportarea electrozilor solizi în decursul reacțiilor electrochimice este în funcție de starea actuală a suprafeței lor (9).

Supusă unui pretratament oxidativ sau reducător, suprafața platinei se oxidează, se reduce sau se contaminează cu substanțele adsorbite, motiv pentru care comportarea sa va fi diferită de la caz la caz. Prin modificarea proprietății electrodului, este influențată viteza reacțiilor de electrod, care afectează reversibilitatea proceselor electrochimice, respectiv valorile de potențial sau de curent observate, care în ultimă instanță determină forma curbelor de titrare și precizia, respectiv exactitatea dozărilor electro-analitice. Pe baza datelor bibliografice (3—7) ne-am propus studiul aplicabilității electrodului de Pt pretratat, la dozarea potențiometrică a unor substanțe medicamentoase, respectiv dozarea diferențiată a unor amestecuri de medicamente cu sistemul de electrozi : Pt pretratată-calomel. Dintre pretratamentele studiate am constatat că cel oxidativ realizat cu perhidrol duce la obținerea unui electrod de lucru sensibil.

REACTIVI ȘI APARATURĂ

Substanțe dozare : acid benzoic, acid salicilic, acid dietil-barbituric, Brufen, Meclofenoxat. HCl sau amestecuri de : acid benzoic — acid salicilic ; papaverină. HCl — luminal ; codeină HCl — acid acetilsalicilic ; Brufen-acid stearic.

— Solvenți și medii de titrare : acetonă, alcool metilic absolut, dimetilformamidă, metil-etil-cetonă.

— Soluție titrată de $NaOCH_3$ 0,1 N.

— Potențiometru MV—84.

— Electrod de Pt pretratat : scufundarea unui electrod de Pt, cu suprafață de 3 × 12 mm, în perhidrol timp de 15 secunde. Deshidratarea electrodului s-a realizat prin spălarea ulterioară a suprafeței acestuia, cu acel solvent care servește drept mediu de titrare.

— Electrod de calomel.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În vederea constatării aplicabilității electrodului de Pt în titrările protometrice a unor substanțe medicamentoase cu funcții acide, drept model am folosit acidul benzoic, acidul salicilic și acidul dietilbarbituric. S-au luat în lucru cantități între 20—30 mg.

Titrînd acidul benzoic în acetonă, saltul de potențial în jurul punctului de echivalență este de △ E-430 mV (fig. 1, curba a), constatîndu-se o precizie și reproductibilitate bună a titrărilor (tabelul I). Am stabilit că în mediu de acetonă și acidul dietil-barbituric poate fi titrat cu rezultate bune, △ E = 320 mV în jurul punctului de echivalență (fig. 1, curba b).

În cazul titrării unor cantități între 30—40 mg, reproductibilitatea și precizia dozărilor este foarte bună (tabelul I). În mediu de DMF s-a titrat acidul salicilic (fig. 1, curba d), △ E în jurul punctului de echi-

Tabelul I

Rezultatele dozării în mediu neapos a unor substanţe medicamentoase cu funcţii acide

Denumirea substanţei	Solvent	Calcul statistic	
		Date	Rezultat
Acid benzoic	acetona	k=11 ; α = 95% t = 2,2 $s_{\bar{x}}$ = 0,101	A = 99,36±0,22
Acid salicilic	DMF	k = 11 ; α = 95% t = 2,20 $s_{\bar{x}}$ = 0,057	A = 99,11±0,13
Acid dietil barbituric	acetonă	k = 11 ; α = 95% t = 2,20 $s_{\bar{x}}$ = 0,042	A = 99,07±0,09
Brufen	metanol	k = 17 ; α = 95% t = 2,11 $s_{\bar{x}}$ = 0,163	A = 99,62±0,34
Brufen	acetonă	k = 14 ; α = 95% t = 2,16 $s_{\bar{x}}$ = 0.0033	A = 99,94±0,01
Meclofenoxat. HCl	DMF	k = 17 ; α = 95% t = 2,11 $s_{\bar{x}}$ = 0,117	A = 99,13±0,25

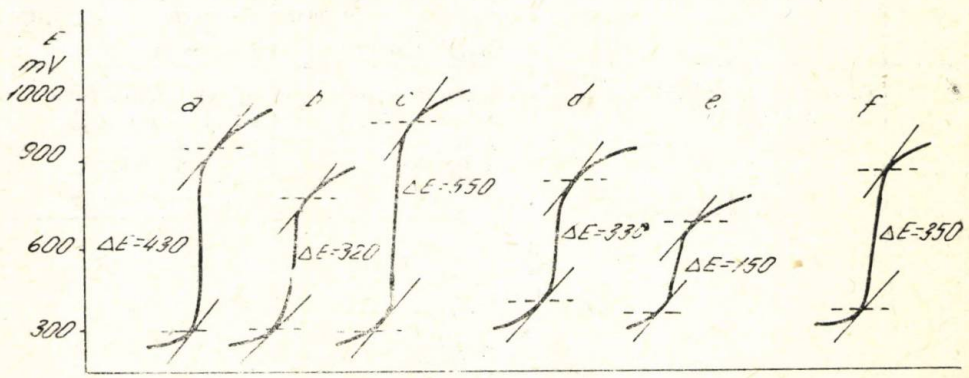


Fig. 1

valenţă este de 330 mV, iar $s_{\bar{x}}$ = 0,057 (tabelul I). În cazul titrării Brufenului în acetonă, saltul de potenţial este mult mai mare ($\triangle$ E = 550 mV) decît în metanol ($\triangle$ E 150 mV) (fig. 1 curbele c şi e) ; rezultă deci că utilizarea unui solvent de diferenţiere îmbunătăţeşte condiţiile de titrare ; în metanol $s_{\bar{x}}$ = 0,163, iar în acetonă $s_{\bar{x}}$ = 0,0033. Rezultatele dozării unor cantităţi în jur de 40 mg sînt trecute în tabelul I. Dozarea clorhidratul de Meclofenoxat se realizează de asemenea cu rezultate bune în DMF. ΔE = 350 mV în jurul punctului de echivalenţă (fig. 1),

curba f), iar $s_{\bar{x}} = 0{,}117$ (tabelul I), în cazul dozării unor cantităţi de 50—80 mg de clorhidrat de Meclofenoxat.

Bazîndu-ne pe rezultatele titrării substanţelor medicamentoase, utilizînd electrodul de Pt pretratat drept electrod de lucru, am studiat posibilitatea utilizării acestuia în cazul dozării diferenţiate ale amestecurilor de acizi. Drept model am încercat dozarea amestecului de acid salicilic şi acid benzoic, luînd în lucru cantităţi între 10—30 mg de substanţă şi folosind ca solvent de diferenţiere acetona. Curba de titrare este redată în fig. 2 (curba c), din care rezultă pentru primul salt de potenţial $\triangle E = 70$, iar pentru cel de al doilea $\triangle E_2 = 150$. Calculul statistic al dozărilor este trecut în tabelul II, din care rezultă că în cazul acidului salicilic $s_{\bar{x}} = 0{,}178$, iar în cazul acidului benzoic $s_{\bar{x}} = 0{,}31$.

Amestecul de clorhidrat de papaverină-luminal este des întîlnit în reţete magistrale condiţionate sub diferite forme. De aceea realizarea

Tabelul II

Dozarea amestecurilor de acizi prin titrare diferenţiată utilizînd drept electrod de lucru Pt pretratată

Nr. crt.	Amestecul determinant	Calcul statistic	Calcul statistic
1	Acid salicilic — Acid benzoic	a) Acid salicilic $k = 11$; $\alpha = 95\%$ $t = 2{,}20$; $s_{\bar{x}}$ 0,178 $A = 99{,}32 \pm 0{,}39$	b) Acid benzoic $k = 11$; $\alpha = 95\ \%$ $t = 2{,}20$; $s_{\bar{x}} = 0{,}139$ $A = 99{,}62 \pm 0{,}31$
2	Clorhidrat de papaverină—luminal	a) Clorhidrat de papaverină $k = 11$; $\alpha = 95\ \%$ $t = 2{,}20$; $s_{\bar{x}} = 0{,}0858$ $A = 99{,}47 \pm 0{,}19$	b) Luminal $k = 11$; $\alpha = 95\ \%$ $t = 2{,}20$; $s_{\bar{x}} = 0{,}0764$ $A = 99{,}61 \pm 0{,}18$
3	Clorhidrat de codeină — acid acetil — salicilic	a) Clorhidrat de codeină $k = 11$; $\alpha = 95\%$ $t = 2{,}20$ $s_{\bar{x}} = 0{,}0868$ $A = 99{,}10 \pm 0{,}19$	b) Acid acetilsalicilic $k = 11$; $\alpha = 95\%$ $t = 2{,}20$ $s_{\bar{x}} = 0{,}0764$ $A = 99{,}08 \pm 0{,}17$
4	Brufen — acid stearic	Brufen $K = 12$; $\alpha = 95\ \%$ $t = 2{,}18$ $s_{\bar{x}} = 0{,}0087$ $A = 99{,}59 \pm 0{,}01$	

dozării diferenţiate a celor două componente ale amestecului dintr-o singură probă are o importanţă practică mare. Realizînd dozarea în metil-etil cetonă se pot determina cantităţi de 65—70 mg clorhidrat de papaverină ($s_{\bar{x}} = 0{,}0858$) şi 45—50 mg luminal ($s_{\bar{x}} = 0{,}0826$). După cum rezultă din calculul statistic (tabelul II), respectiv din curba de titrare a amestecului (fig. 2, curba b), determinările sînt precise şi reproductibile, fiind utilizabile în mod cursiv în laboratoarele de control ale medicamentelor.

În condiții identice s-au dozat componenții amestecului de clorhidrat de codeină-acid acetil-salicilic. Din cele două salturi de potențial ($\triangle E_1 = 60$ mV iar $\triangle E_2 = 100$ mV) se poate determina cu precizie punctul de echivalență a titrării componenților (fig. 2, curba d). Din rezultatele calculate (tabelul II) se constată că luînd în lucru cantități

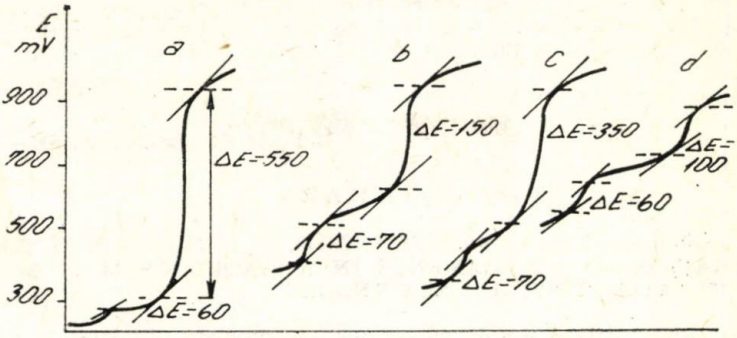


Fig. 2

între 60—70 mg de clorhidrat de codeină $s_{\bar{x}} = 0{,}0868$, iar în cazul unor cantități de 35—40 mg acid acetil salicilic $s_{\bar{x}} = 0{,}0764$ (tabelul II).

În afara modelelor de amestecuri medicamentoase, am realizat dozarea în mod selectiv a Brufenului (acid 2,4-izobutil-fenil-izopropionic) din comprimate, pe lîngă excipienții acizi (acid stearic), lucrînd în mediu de acetonă. Primul salt de potențial ($\triangle E_1 = 60$ mV) indică titrarea acidului stearic, iar cel de al doilea ($\triangle E_2 = 550$ mV) indică dozarea Brufenului (fig. 2, curba a). Titrînd cantități între 30—35 mg de Brufen din drajeuri, pe lîngă excipienți, $s_{\bar{x}} = 0{,}0087$, iar $A = 99{,}59 \pm 0{,}01$ (tabelul II).

Din rezultatele determinărilor individuale de acizi, respectiv acelora din amestecuri, rezultă o reproductibilitate și precizie bună, ceea ce dovedește că electrodul de Pt pretratat ovidativ înlocuiește cu succes electrodul de sticlă în titrările protometrice în mediu neapos, avînd o serie de avantaje, dintre care menționăm : lipsa formării potențialului de joncțiune în cursul titrării, faptul că nu este necesară păstrarea electrodului în apă între titrări, nu este sensibil față de acțiuni mecanice, răspunsul de electrod este prompt și prezintă o sensibilitate mai mare față de modificarea concentrației speciei de dozat, decît electrodul de sticlă în solvenți neapoși, ceea ce rezultă și din salturile mari ($\triangle E = 150$—500 mV) în jurul punctului de echivalență.

BIBLIOGRAFIE

1. GYENES I. — Titration in non-aqueous media, Akademiai Kiado, Budapest, 1967.
2. KUCHARSKY J., SAFARIK L. — Titration in non-aqueous solvents, Elsevier, N. V. Uitgevers Mij, Amsterdam-London-New York, 1965.
3. KEKEDY L., MARKAY F. — *Talanta*, 1969, *16*, 1 212.
4. KEKEDY L., MARKAY F. — *Rev. Chim.*, 1968, *13*, 739.
5. KEKEDY L., NEMES V. — Studii Univ. Babeș Bolyai, Seria Chimie, 1973, Fasc. 18, 55.
6. MAKKAY F. — Voltametria sistemelor redox V^{5+}/V^{4+} și Fe^{3+}/Fe^{2+} cu electrozi de Pt pretratați, Teză de doctorat. Univ. Babeș-Bolyai, Fac. de Chimie, Cluj-Napoca, 1969.

7. NEMES V. — Utilizarea electrozilor pretrataţi la indicarea titrărilor acido-bazice, Teză de doctorat, Univ. Babeş-Bolyai, Fac. de Chimie, Cluj-Napoca, 1978.

8. DUŞA S. — Utilizarea electrozilor de platină pretrataţi, la indicarea titrărilor complexometrice, Teză de doctorat. Univ. Babeş-Bolyai, Fac. de Chimie, Cluj-Napoca, 1979.

9. HAIDUC I. — Influenţa stării electrodului indicator asupra preciziei şi exactităţii titrării potenţiometrice, Teză de doctorat, Univ. Babeş-Bolyai, Fac. de Chimie, Cluj-Napoca, 1971.

Articol intrat în redacţie la 11.VI.1984.

Indicele de clasificare : 615—014.3:545.38

SUMMARY

Agnes Blazsek-Bodó, Ileana Şeitan, Judit Józsa, Ilona Kiss — POTENTIOMETRIC TITRATION OF MEDICAMENTS IN NONAQUEOUS MEDIUM USING A PRETREATED PLATINUM ELECTRODE

A sensitive method was developed for potentiometric titration in non-aqueous medium of carboxylic acids of pharmaceutic importance. By substituting the glass electrode by a Pt electrode, pretreated oxidatively and used as indicator, the drawbacks of glass electrodes in organic solvents are avoided. The electrode system proposed, i.e. calomel pretreated Pt electrode may be used in acetone, absolute methylic alcohol, dimethyl formamide, methyl ethyl ketone for the determination of some organic acids as such or in mixtures. The potential peak around the equivalence point varies in terms of the solvent used and the properties of the acid determined, ranging from E = 150 and E = 550 mV. The following acids were chosen as a model : benzoic acid, salicylic acid, diethyl barbituric acid, Brufen and Meclofenoxate HCl, titered with $NaOCH_3$ 0.1 N. Statistical calculation of the results showed that the acids are titered in mixtures with very good sensitivity and reproductibility. The following components of mixtures were determined : salicylic acid-benzoic acid, papaverin chlorhydrateluminal, Brufen in pills in the presence of stearic acid used as excipient.

РЕЗЮМЕ

Агнес Блазек-Бодо, Иляна Шеитан, Юдит Ежа, Илона Кис — ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКОЕ ТИТРИРОВАНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ВЕЩЕСТВ В НЕВОДЯННОЙ СРЕДЕ УПОТРЕБЛЯЯ ПЛАТИНОВЫЙ ПРЕДОБРАБОТАННЫЙ ЭЛЕКТРОД

Разработался способ чувствительного указания потенциометрических титрований, осуществленные в неводянной среде карбоксильных кислот фармокологического значения. Заменой стеклянного электрода электродом Pt оксидативно обработанный, применяемый в качестве электрода указателя, предотвращаются недостатки употребления стеклянного электрода в органических растворителях. Способ предложенных электродов: Pt предобработанный-каломел можно употреблять в ацетоне, абсолютном этилическом спирте, диметил формалдегиде, метил этил четона, для дозировки органических кислот как таковые или в смесях. Прыжок потенциала вокруг точки эквивалентности колебается в зависимости от применяемого растворителя и от свойствах дозированной кислоты, имея величины от E = 150—550 мВ. В качестве образцов выбрали следующие кислоты: бензоидная кислота, салицилиевая кислота, диэтильная барбитурная кислота, Бруфен и Меклофеноксат HCI, обработанные $NaOCH_3$ 0,1 N. Из статистических расчетов вытекает что и смеси кислот титруются воспроизводимостью и хорошой чувствительности; таким образом дозировались одной пробой составляющие смесей: салицилиевая кислота-бензойная кислота, клоргидрат папаверины-луминал, соответствено Бруфен в присутствии стеарийной кислоты применяемый как эксципиент.

Influenţa unor factori de formulare asupra vitezei de dizolvare in vitro a metronidazolului din comprimate

S. E. Leucuţa R. D. Pop

Facultatea de Farmacie, Cluj-Napoca

Metronidazolul este un agent antibacterian cu utilizare sistemică împotriva unei varietăţi de bacterii anaerobe, în tratamentul tricomonazei, giardiazei, amebiazei şi a altor afecţiuni. În ultima decadă s-a acumulat o experienţă valoroasă asupra eficienţei sale în tratamentul şi profilaxia infecţiilor anaerobe după intervenţii chirurgicale pe colon sau alte tipuri de chirurgie intraabdominală şi ginecologică (1, 2). Calea orală este o cale de administrare corespunzătoare pe lîngă cea intravenoasă sau rectală.

În literatura de specialitate există puţine date referitoare la influenţa formulării asupra biodisponibilităţii metronidazolului din comprimatele orale. Întrucît metronidazolul este o substanţă greu solubilă în apă, este posibil ca dizolvarea să constituie o etapă limitantă a absorbţiei în circulaţia generală după administrarea comprimatelor (3).

În cercetări anterioare, noi am studiat farmacocinetica şi biodisponibilitatea metronidazolului administrat la subiecţi umani pe cale intravenoasă, orală, rectală şi vaginală (4). S-a constatat o absorbţie variabilă a metronidazolului, ceea ce justifică optimizarea cedării sale din comprimate, ca o premiză a unui răspuns terapeutic constant.

În lucrarea de faţă s-a cercetat influenţa unor factori de formulare ai metronidazolului în comprimate orale (mărimea particulelor, natura şi cantitatea excipienţilor şi unele variabile ale procedeului tehnologic de condiţionare) asupra parametrilor cinetici ai disponibilităţii substanţei medicamentoase *in vitro* şi îndeosebi asupra vitezei de dizolvare.

MATERIAL ŞI METODĂ

Substanţa medicamentoasă şi excipienţii. S-a utilizat substanţa medicamentoasă şi excipienţii avînd condiţiile de calitate conform prevederilor farmacopeei române (5).

Prepararea comprimatelor. Comprimatele experimentale s-au preparat după următoarea formulă : metronidazol 250 mg ; amidon de porumb 0,086 g, gelatină 0,002 g ; talc 0,010 g ; stearat de magneziu 0,002 g. Prepararea s-a făcut prin amestecarea pulberii substanţei medi-

camentoase cu amidonul, adăugarea gelatinei ca liant sub formă de soluție apoasă 5%, granularea prin sită, uscarea granulatului, omogenizarea, amestecarea cu lubrifianți și comprimarea. Comprimarea s-a făcut la o mașină cu excentric, cu un singur ponson cu diametrul de 9 mm. S-au obținut comprimate cu greutatea de 350 mg și cu un conținut de 250 mg metronidazol.

Factorii de formulare cercetați. Formula de preparare redată mai sus a constituit formula de bază pentru diferite variante experimentale: 1) comprimate cu particule de metronidazol de granulometrie diferită : mai mici de 100 microni ; între 100—250 microni ; 250—400 microni ; 400—800 microni ; particule micronizate la moara cu bile vibratoare. Clasele granulometrice amintite s-au separat din sortul industrial de pulbere, cu ajutorul sitelor standardizate ; 2) comprimate preparate cu particule de metronidazol mai mici de 100 microni, în prezența unui agent umectant : polisorbat 80 (Tween 80) în cantitate de 1 mg pentru un comprimat, precum și în prezența unei cantități triple de agent hidrofob : stearatul de magneziu în cantitate de 6 mg pe comprimat ; 3) prepararea comprimatelor din pulberea industrială nesortată a metronidazolului, efectuînd granularea în două mărimi diferite : granule mici : 250—400 microni și granule mari : 400—800 microni ; 4) comprimate preparate din sortul de pulbere de metronidazol, cu particule mai mici de 100 microni și o variantă cu particule între 400—800 microni, din care s-au preparat granule de mărime între 400—800 microni, iar comprimarea efectuată cu forțe de comprimare diferite : o presiune mare (ce a conferit comprimatelor o rezistență mecanică de 10 kg) și o presiune mică (ce a conferit comprimatelor o rezistență mecanică de aproximativ 0,2 kg).

Determinarea vitezei de dizolvare in vitro. S-a folosit ca dispozitiv de lucru aparatul ERWEKA ZT-2 utilizat la controlul dezagregării comprimatelor. S-au luat în lucru cîte 6 comprimate care s-au plasat pe sita coșului și s-au fixat cu discurile de plastic. Mediul de dizolvare a fost acidul clorhidric 0,1 N în cantitate de 2 500 ml, la temperatura de 37°C $\pm$ 1. Agitarea mediului s-a făcut prin oscilațiile verticale de 22 mm ale coșului. La diferite perioade de timp după imersarea comprimatelor în mediul de dizolvare s-au prelevat probe, care s-au filtrat și determinat cantitativ. Lichidul prelevat s-a înlocuit cu solvent încălzit la temperatura de lucru.

Determinarea cantitativă a metronidazolului s-a făcut spectrotrofotometru în U.V. la 276 nm, la un aparat VSU-2P Karl Zeiss Jena, în cuve de 1 cm^3, față de acid clorhidric 0,1 N. Cu ajutorul valorilor concentrațiilor de metronidazol găsite, s-au alcătuit curbele de dizolvare, exprimînd procentual cantitatea dizolvată în timp.

Calculul constantelor de viteză ale dizolvării din comprimatele cercetate, pentru metronidazol, s-a făcut prin regresia liniară, folosind metoda celor mai mici pătrate, conform unei cinetici de ordinul întîi, utilizînd un program propriu (R. D. Pop), la un calculator KSR-4100 Robotron (R.D.G.).

Calculul statistic a urmărit intervalul de încredere pentru un șir de date și pentru parametrul calculat, precum și coeficientul procentual de variație.

REZULTATE

În figura 1 sînt redate curbele de dizolvare ale metronidazolului din comprimatele cu o granulometrie diferită a particulelor.

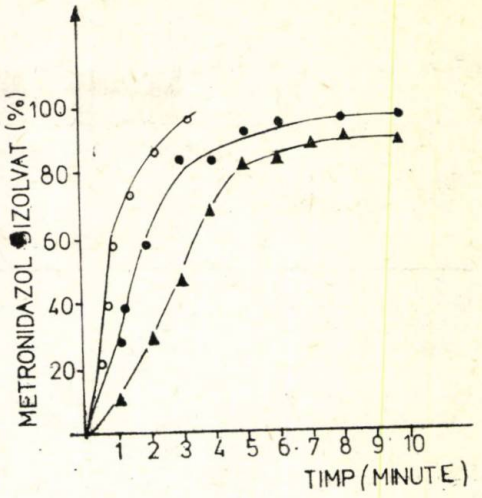


Fig. 1. — Curbele de dizolvare *in vitro* a metronidazolului din comprimatele experimentale cu granulometrie diferită a particulelor substanței medicamentoase: mai mici de 100 microni (0); 100—250 microni (●); 250—400 microni (▲) 400—800 microni (x); sortiment industrial de pulbere (- - -).

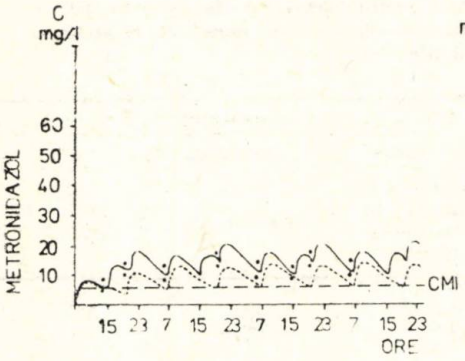


Fig. 2. — Curbele de dizolvare *in vitro* a metronidazolului din comprimatele experimentale cu substanța medicamentoasă micronizată (▲), substanța micronizată asociată cu Tween 80 (0), precum și cu pulberea substanței medicamentoase cu particule mai mici de 100 microni (●) și cu stearat de magneziu triplu față de formula de bază (x).

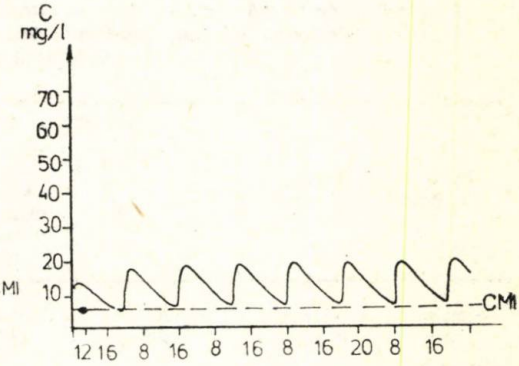


Fig. 3. — Curbele de dizolvare *in vitro* a metronidazolului din comprimatele experimentale avînd substanța medicamentoasă sub formă de particule mai mici de 100 microni supuse unei presiuni de comprimare mică (0) și mare (▲), precum și cu particule de 400—800 microni supuse unei presiuni de comprimare mică (●) și mare (x). Comprimate cu particule de substanță medicamentoasă industrială nesortată granulată în granule de 250—400 microni (◆) și 400—800 microni (◇), ambele supuse unei presiuni mari de comprimare.

În figura 2 sînt redate curbele de dizolvare ale metronidazolului din comprimatele cu particule micronizate de substanță medicamentoasă, în prezență de agent de umectare și în prezență de agent hidrofob.

În figura 3 sînt redate curbele de dizolvare pentru metronidazol din comprimatele preparate din sorturi de particule de granulometrie diferită, în care granulele s-au supus unor forțe diferite de comprimare.

În tabelele I, II şi III se redau constantele de viteză ale dizolvării metronidazolului din variantele de comprimate cercetate şi prelucrarea statistică a rezultatelor.

Tabelul I

Constantele de viteză ale dizolvării in vitro **a metronidazolului din comprimatele experimentale preparate cu substanţa medicamentoasă de granulometrie diferită**

Parametrul cinetic şi indicele statistic	Granulometria metronidazolului (microni) în varianta tehnologică a comprimatelor				
	< 100	100—200	450—400	400—800	sortiment industrial
Constanta de viteză a dizolvării, $k(min^{-1})$ ±D.S.	3,214 (0,329)	1,203 (0,053)	0,434 (0,055)	0,278 (0,023)	0,504 (0,104)
Coeficientul de variaţie (%)	10,2	4,4	21,4	8,3	22,0

Tabelul II

Constantele de viteză ale dizolvării in vitro a metronidazolului din comprimatele experimentale avînd substanţa medicamentoasă asociată cu un umectant, respectiv cu o substanţă hidrofobă

Parametrul cinetic şi indicele statistic	Variabila tehnologică 6 comprimatului de bază			
	Particule < 100 microni		Particule micronizate	
	ca atare	cu stearat de magneziu în cantitate triplă	ca atare	cu Tween 80 1 mg/compr.
Constanta de vitexă k(min −1) ± D. S.	2,197 (0,332)	0,558 (0,09)	0,646 (0,124)	0,533 (0,073)
Coeficient de variaţie (%)	23,7	13,8	16,0	27,4

Tabelul III

Constantele de viteză ale dizolvării in vitro **a metronidazolului din comprimatele experimentale cu substanţa medicamentoasă de o anumită granulometrie, prelucrată în comprimate folosind granule şi presiuni de comprimare diferite**

Parametrul cinetic	Variabila tehnologică faţă de comprimatul de bază					
	Particule < 100 μ		Particule 400—800 μ		Particule sortiment industrial. Presiune mare	
	Pres. de comprimare		Pres. de comprimare		Granule (μ)	
	mică	mare	mică	mare	250 — 400	400 — 800
Constanta vitezei de dizolvare	2,784	1,459	0,329	0,269	—	0,622
$k(min^{-1})$±D.S.	(0,390)	(0,196)	(0,036)	(0,015)		(0,101)
Coeficient de variaţie (%)	14,0	13,4	10,9	5,6		16,3

DISCUȚIA REZULTATELOR

Studiul dizolvării *in vitro* a metronidazolului din comprimatele cu granulometrie diferită a particulelor substanței medicamentoase (fig. 1, tabelul I) arată că viteza de dizolvare a metronidazolului crește odată cu creșterea gradului de dispersie a particulelor încorporate în comprimate. În cazul utilizării particulelor micronizate, viteza de dizolvae este mai mică decît la utilizarea unei pulberi sortate. Acest rezultat surprinzător este deteminat de creșterea hidrofobiei particulelor prin operația de pulverizare, ca urmare a adsorbției aerului la suprafața lor și a micșorării suprafeței efective de dizolvare. Asocierea unui umectant, Tweenul 80, înlătură acest fenomen nedorit și crește viteza de dizolvare (fig. 2, tabelul II). În schimb, creșterea cantității de lubrifiant, stearatul de magneziu, duce la micșorarea vitezei de dizolvare (fig. 2, tabelul II).

Mărimea granulelor supuse comprimării nu influențează viteza de dizolvare a metronidazolului (tabel III). În schimb, presiunea de comprimare poate avea o anumită influență asupra vitezei de dizolvare a metronidazolului; totuși ea este mai puțin importantă decît mărimea particulelor (fig. 3, tabelul III). În cazul unui sortiment cu particule și granule de aceeași mărime, presiunea mai mare scadê viteza de dizolvare a metronidazolului, prin creșterea aderenței materialului și creșterea timpului de dezagregare.

În concluzie, viteza de dizolvare a metronidazolului din comprimate poate fi crescută prin utilizarea unei pulberi a substanței medicamentoase cu grad de dispersie avansat, preferabil mai mic de 100 microni, realizat prin sortare, sau, în cazul în care gradul de dispersie crește prin pulverizare, și prin asocierea unui agent umectant. Mărimea granulelor nu constituie un factor semnificativ pentru viteza de dizolvare în condițiile cercetării efectuate. Presiunea de comprimare trebuie să asigure rezistența mecanică corespunzătoare, dar să nu fie excesivă, întrucît poate prelungi timpul de dezagregare al comprimatelor și timpul de dizolvare al substanței medicamentoase. Lubrifiantul lipofil nu trebuie adăugat în proporție mai mare de 0,2—0,3%, spre a nu crește hidrofobia particulelor, micșorînd astfel timpul de dizolvare. Utilizarea unor comprimate optimizate, în conformitate cu observațiile menționate în acest studiu, la cercetarea biodisponibilității metronidazolului la voluntari, a arătat o eficiență sporită a absorbției substanței medicamentoase, comparativ cu alte sorturi de comprimate industriale (6).

BIBLIOGRAFIE

1. TEMPLETON R. — În: „Metronidazole" (sub red. Finegold S. M., McFadzean J. A., Rowe F.J.C.), Proceedings of the International Metronidazole Conference, Montreal, Canada, May 26—28, 1976, p. 28—49, *Excerpta Medica*, Princeton, New Jersey, 1977.
2. GOLDMAN P. — *New Engl. J. Med.*, 1980, *303*, 1 212—1 218.
3. LEUCUȚA S. E. — Introducere în biofarmacie, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1975.
4. LEUCUȚA S. E., POP R. D., CARDAN E., SURCEL V. — 44th International Congres of F.I.P., Budapesta, sept. 1984.
5. * * * Farmacopeea Română, ed. a IX-a, Edit. Medicală, București, 1976.
6. LEUCUȚA S. E., POP R. D., CARDAN E., GRASU A., BALOESCU C. — Sesiunea științifică a ICSMCF, București, mai, 1984.

Articol intrat în redacție la : 18.V.1984

Indicele de clasificare : 547.784.2:615—092.254

REFERAT

TRATAMENTUL LITIAZEI RENALE REZIDUALE CU E.D.T.A. DISODIC, **E. Molina, A. Alfaro, C. Nagore, F. Marcotegui, E. Estaun, A. Santiago, P. Tabar Garcia** — Prog. clin. Pharm. 1984, VI, 306—307

Cunoscînd capacitatea E.D.T.A.-ului disodic de a chela ionii bivalenţi sub formă de compuşi hidrosolubili, autorii şi-au propus utilizarea acestuia în liza calculilor renali reziduali (remanenţi).

Studiul s-a efectuat pe 5 pacienţi cu litiază caliceală reziduală după pielolitotomie şi nefrostomie. S-a administrat prin irigaţie inversă în calicele renal cu ajutorul unui cateter uretral sau drenaj prin tubul de nefrostomie, o soluţie sterilă (121°C timp de 30 minute) de E.D.T.A. disodic 5% cu următoarea compoziţie: E.D.T.A. disodic 50,00 g; Hidroxid de sodiu 2,272 g; Clorură de potasiu 0,134 g; apă pentru injecţii pînă la 1 litru.

Cantitatea totală administrată a fost de 20—30 litri în doză zilnică de 2 litri. Pentru o toleranţă mai bună s-a început cu diluţii ale soluţiei 5% E.D.T.A. 1 : 10 în apă pentru injecţii, crescînd treptat concentraţia E.D.T.A.-ului

La 3 din cei 5 pacienţi calculii au fost lizaţi în totalitate, la ceilalţi observîndu-se doar o reducere, deoarece tratamentul a trebuit să fie întrerupt datorită apariţiei unor dureri lombare severe, se pare, din cauza procedeului de irigare prin nefrostomie prin intermediul tubului. Efectul advers se datorează acţiunii iritante a E.D.T.A.-ului disodic asupra mucoaselor cavităţilor renale.

Deşi studiul a fost limitat la un număr foarte restrîns de pacienţi şi concluziile nu pot fi definitive, el pune în evidenţă posibilitatea îndepărtării calculilor renali constituiţi din oxalat şi fosfat de calciu cu ajutorul E.D.T.A.-ului disodic.

Silvia Chereches

Comportarea termică a unor compuşi de coordinaţie ai hidroxizinei

Veronica Nacea

Facultatea de Farmacie, I.M.F. Bucureşti

REZUMAT *Sînt prezentate datele analizei termice a trei complecşi, prin asociere ionică, ai hidroxizinei protonate cu anionii* $[CoCl_4]^{2-}$, $[NiCl_4]^{2-}$, $[CuCl_4]^{2-}$.

Interpretarea cantitativă a curbelor TG, DTG şi DTA a permis găsirea condiţiilor pentru sinteza altor trei compuşi de coordinaţie ai hidroxizinei de tipul Hiz. H_2MCl_3, *unde M = Co (II), Ni(II), Cu(II).*

Structura acestora este demonstrată cu ajutorul datelor spectrale, magnetice şi conductometrice.

Hydroxyzinum
Complex

Hidroxizina (1-p-clor-α-fenil-benzil)-4(2-hidroxietoxi-piperazina) sub formă de clorhidrat formează cu clorurile de cobalt (II) nichel (II), cupru (II) compuşi cu formula general $HizH_2(MCl)_4$.

Datele analitice ale acestor compuşi * sînt prezentate în tabelul I.

Tabelul I

Compusul	Me %		Cl %		N %		C %	
	calculat	găsit	calculat	găsit	calculat	găsit	calculat	găsit
$HizH_2CoCl_4$	10,14	9,89	24,60	24,52	4,8	4,96	43,63	43,26
$HizH_2NiCl_4$	10,16	9,80	24,54	23,85	4,8	4,96	43,66	43,24
$HizH_2CuCl_4$	10,90	10,70	24,36	24,20	4,8	4,99	43,27	43,64

* Compuşii s-au obţinut prin amestecarea unor cantităţi stoichiometrice de hidroxizină diclorhidrat şi cloruri metalice în raportul molar 1:1, în DMF. Au fost separaţi sub formă de compuşi cristalini, prin extracţii repetate cu eter absolut, la 0°C.

Studiul stabilității termice a acestor compuși a scos în evidență date interesante. Pentru interpretarea lor s-a procedat mai întîi la analiza descompunerii termice a diclorhidratului de hidroxizină. Interpretarea curbei DTA (fig. 1) arată că, după pierderea umidității în jur de 120°, urmează desprinderea diferitelor fragmente din moleculă : grupul

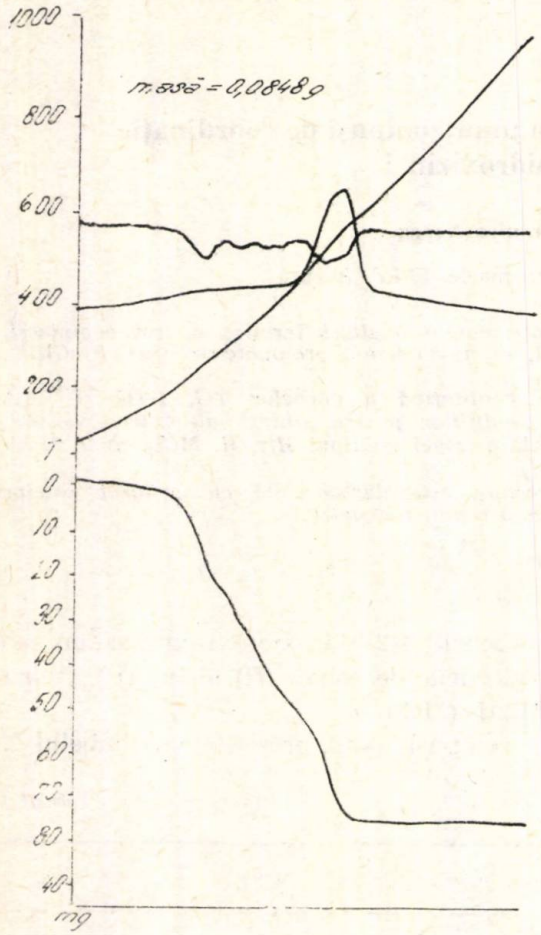


Fig. 1. — Curbele TG, DTG și DTA de Hiz 2 HCl.

p-clordifenilmetan între 120 și 320° printr-un proces slab exoterm, etoxietanolul între 320 și 360°C. Fără a se mai putea face o distincție netă între treptele de descompunere termică, aceasta continuă cu pierderea celor două molecule de acid clorhidric și aprinderea piperazinei, acest ultim proces fiind puternic exoterm (în jurul temperaturii de 560°).

Stabilitatea termică a compușilor obținuți din clorurile de cobalt (II), nichel (II) și cupru (II) și diclorhidratul de hidroxizină în raportul molar 1:1 s-a urmărit prin trasarea curbelor TG, DTA și DTG (figurile 2,3 și 4).

Din analiza comparativă a curbelor corespunzătoare celor trei compuși s-au putut trage următoarele concluzii :

1. Eliminarea unei molecule de acid clorhidric, ca primă fază a descompunerii termice, proces slab exoterm, are loc la temperaturi dife-

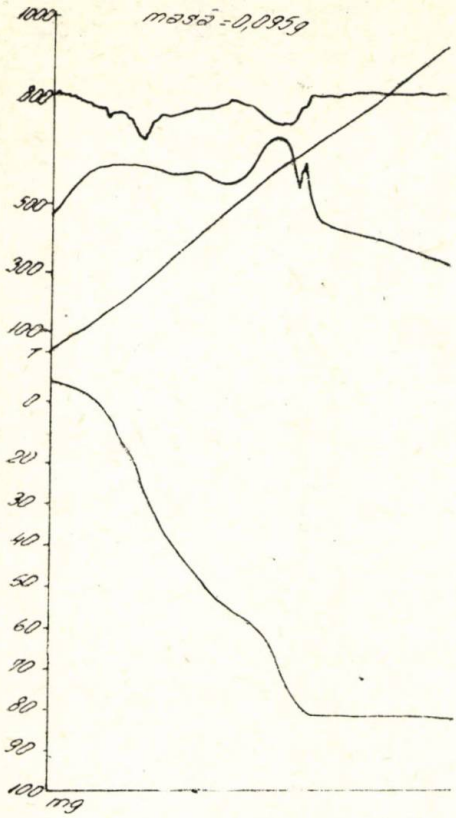


Fig. 2. — Curbele TG, DTA și DTG ale Hiz $H_2(CoCl_4)$.

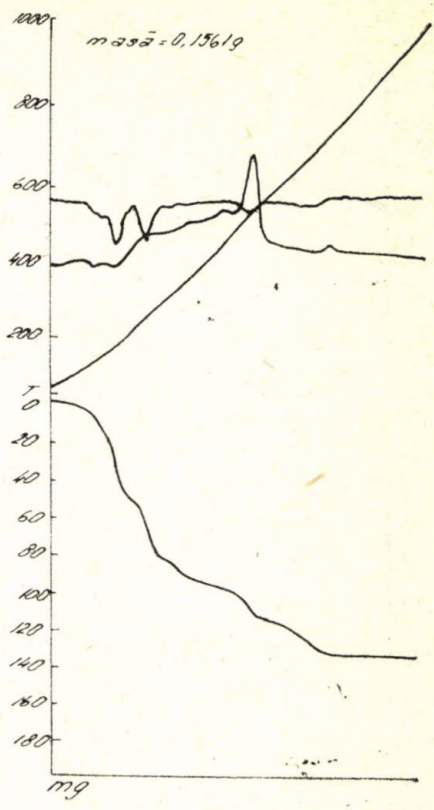


Fig. 3. — Curbele TG, DTA și DTG ale Hiz_2 $NiCl_4$.

rite, după natura ionului metalic central : în cazul compusului cobaltului la 160°, al nichelului la 120°, al cuprului la 180°.

2. Etapele descompunerii termice sînt aproximativ aceleași pentru cei trei compuși, în sensul că după eliberarea uneia sau mai multor molecule de acid clorhidric, urmează desprinderea fragmentelor de natură organică (p-clor-difenil-metan, etoxietanol piperazină) din compuși. Baza organică, piperazina, se aprinde în intervalul de temperatură 540°—600° și se degajă sub formă de compuși volatili (NO_2, CO_2, H_2O). Procesul puternic exoterm este ilustrat de curbele DTA ale compușilor.

3. Comportarea termică a ionilor metalici, în cele trei cazuri, prezintă deosebiri marcate. O comportare „normală" au avut complecșii nichelului și cobaltului, la care are loc formarea oxizilor MO, identificate ca reziduu ale descompunerii termice. Curbele DTA marchează acest proces exoterm, care urmează după aprinderea piperazinei.

Cantitățile de oxizi rămase au corespuns, din punct de vedere stoichiometric, formulelor admise pentru complecșii supuși analizei termice (tabelul II).

În cazul complexului cuprului, curba de analiză termică scoate în evidență trecerea întregii cantități de substanță luată sub formă de compuși volatili. Din aspectul curbei DTA, ca și pe baza calculelor, se

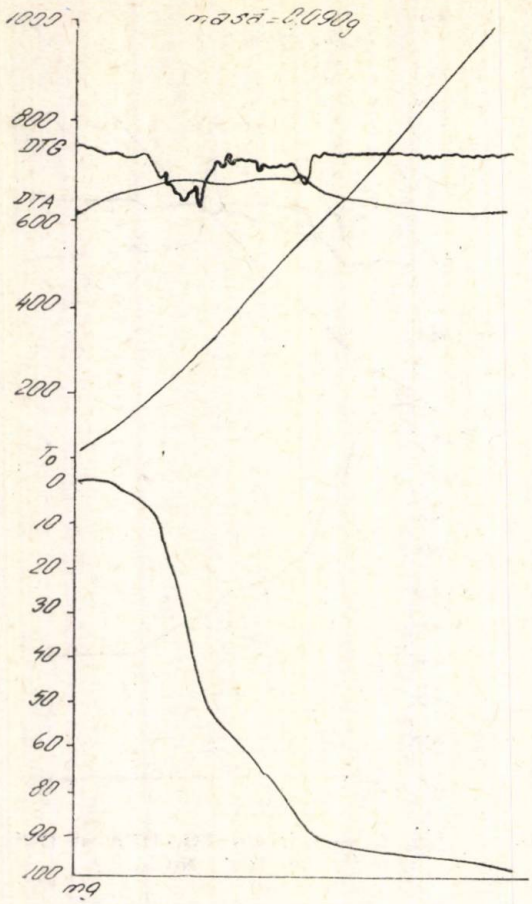


Fig. 4. — Curbele TG, DTA și DTG ale Hiz H_2 $CuCl_4$.

Tabelul II

Compusul	Cantitate de substanțe în mg	Reziduu MO în mg	MO %	M % găsit	M % calculat
$HizH_2$ $CoCl_4$	95	12,5	12,63	9,93	10,20
$HizH_2$ $NiCl_4$	156	20	12,82	10,07	10,16

Tabelul III

Compusul	Masă moleculară	Substanță oxidată	Substanța —MO	Substanța eliminată găsită mg	Substanță eliminată calculată mg
$HizH_2$ $CoCl_4$	578	594	519	82,5	83
$HizH_2$ $NiCl_4$	577,5	593,5	518,8	136,1	136,2

admite că elementul cupru se elimină din sistem sub forma unui compus volatil [probabil $H(CuCl_3)$], antrenat de masa de natură organică.

Rezultatele analizei calitative și cantitative ale descompunerii termice a compușilor de tipul $HizH_2(MCl_4)$ au permis stabilirea condițiilor

optime de obținere a compușilor de tipul (MCl_3HizH), adevărați compuși de coordinație ai hidroxizinei.

Datele analizei chimice, conductometrice și de moment magnetic, pentru acești compuși sînt prezentate în tabelul IV.

Tabelul IV

Compusul	Temperatura de obținere OC	Culoarea	$ohm^{-1}cm^2mol^{-L}$	ef. M.B.
$CoCl_3HizH$	160	verde închis	64,6	4,13
$NiCl_3HizH$	120	albastru	22	3,44
$CuCl_3HizH$	180	maron	54	1,81

Determinările de conductivitate electrică, efectuate pe soluții 10^{-3} în DMF, sprijină formularea ca neelectrolit a compușilor, deși în cazul cobaltului și cuprului valorile se apropie mai degrabă de valoarea corespunzătoare unor electroliți 1:1 (1). Pentru acești complecși, valoarea conductivității ar putea fi interpretată prin formarea unor solvați cu DMF, pe baza unor echilibre de disociere parțială.

Astfel, de echilibre au fost semnalate și de către alți autori (2, 3). Momentele magnetice ale compușilor au corespuns ionilor cobalt (II), nichel (II) și cupru (II), spin maxim într-o înconjurare aproximativ tetraedrică (4). Spectrele electronice în domeniul vizibil au venit în sprijinul formulării compușilor ca specii tetracoordinate.

Pentru complexul cobaltului (II), banda intensă structurată centrată la 620 nm este atribuită tranziției $^4A_2(F) \longrightarrow {}^4T_1(P)$.

Umărul din partea lungimilor de undă mici apare puternic deformat și, în același timp, în spectru mai apare o bandă la 350 nm (probabil CT) ; în ansamblu, aceste două efecte pot fi puse pe seama devierii structurii compusului de la structura tetraedrică regulată (3, 5). În cazul complexului nichelului, accentuarea benzii ușor structurate din domeniul 600—700 nm, asociată cu dispariția benzii din jurul 400 nm (specifică configurației cotaedrice), vine în sprijinul formării compusului de nichel cu structură pseudotetraedrică (5, 6, 7). Pentru HizH $CuCl_3$, banda cu transfer de sarcină de la 440 nm, ușor de evidențiat în cazul $CuCl_4^{-2}$, apare puternic estompată, probabil tot datorită devierii de la structura tetraedrică regulată (fig. 5).

Spectrele de vibrație (fig. 6) au confirmat și ele structura admisă, pe de o parte, iar, pe de altă parte, prin marea lor similaritate au demonstrat că complecșii [MX_3HizH] constituie o serie izostructurală. Spectrele în IR au prezentat toate absorbțiile caracteristice hidroxizinei, cu excepția regiunii cuprinse între 3 100 și 2 000 cm^{-1}, în care apar deosebiri evidente datorită afectării atomilor de azot piperazinici prin coordinare. Banda largă structurată din domeniul 2 700—2 000 cm^{-1}, specifică vibrației de întindere > N—H, este total deplasată, suprapunîndu-se benzii > N—CH_2, dovedind astfel că perechea de electroni neparticipanți a atomului de azot terțiar este implicată în legătură cu ionul metalic central.

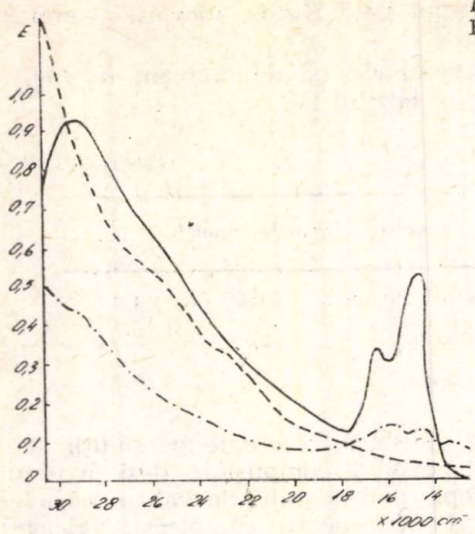


Fig. 5. — Spectrele în vizibil ale $CuCl_2$ Hiz H (--------) $CoCl_3$ Hiz H (--------) $NiCl_3$ Hiz H (--------)

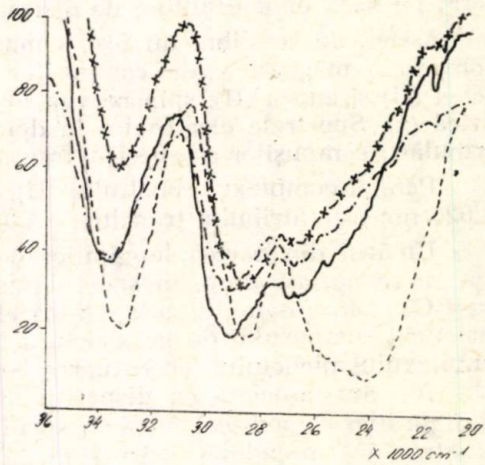


Fig. 6. — Spectrele în IR ale Hiz 2HCl (--------), $CoCl_3$ Hiz H (-x-x-) ; $NiCl_3$ Hiz H (-.-.-), [$CuCl_3$ Hiz H] (--------).

CONCLUZII

În condiții experimentale, deduse pe baza analizei termice a tetraclorometalaților hidroxizinei cu Co, Ni, Cu, am obținut compuși în care hidroxizina prin aminaza terțiară monoprotonată coordinează efectiv la ionii cobalt (II), nichel (II), cupru (II).

Compușii reprezintă o serie izostructurală în care metalul posedă numărul de coordinație 4 și o stereochimie pseudotetraedrică.

BIBLIOGRAFIE

1. PHILLIPS D. J., TYREE S. Y. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1961, 83, 1 806.
2. MURTHY A.S.N., QUAGLIANO J. V., VALLARINO L. M. — *Inorg. Chem. Acta.*, 1972, 6, 49—53.
3. BUFFAGNI S., DUNN T. M. — *J. chem. Soc.*, 1961, 5 105.
4. SELWOOD P. W. —*Magnetochemistry*, 1956, 209.
5. SARRETT B. B., GEODKEN V. L., QUAGLIANO J. V. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1980, 92, 489.

6. LEVER A. B. — *Inorg. Electron. Spectroscopy*, 1968, 297.
7. LEVER A. B., NELSON S. M. — *J. chem. Soc.*, 1966., 859.

Articol intrat în redacție la 11.IV.1984

Indicele de clasificare : 615.782—031

SUMMARY

Veronica Nacea — THERMAL BEHAVIOUR OF SOME HYDROXYZINE COORDINATION COMPOUNDS

The thermal analysis data of three complexes obtained by ionic association of protonate hydroxyzine with the anions $CoCl_4^{2-}$, $NiCl_4^{2-}$, $CuCl_4^{2-}$ are reported. Quantitative interpretation of the TG, DTG and DTA curves revealed the conditions for synthesis of another three coordination compounds of hydroxyzine of the Hiz. H. MCl_3 type, where M = Co (II), Ni (II), Cu (II). The structure of these compounds was demonstrated by spectral, magnetic and conductometric methods.

РЕЗЮМЕ

Вероника Нача — ТЕРМИЧЕСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ РЯДА КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГИДРОКСИЗИНА

Представлены данные термического анализа трех комплексных соединений, путем йонной ассоциации протонизированного гидроксизина с анионами $[CoCl_4]^{2-}$, $[NiCl_4]^{2-}$, $[CuAl_4]^{2-}$. Количественная интерпретация кривых TG, DTG и DTA позволила найти условия дляя синтеза других трех координационных соединений гидроксизина типа Hiz. H. MCl_3, где M=Co(II) Ni(II) Cu(II).

Их структура демонстрируется спектральными, магнетическими и кондуктрометрическими данными.

RECENZIE

REACȚII DE DEZINTOXICARE. TRANSFORMĂRILE METABOLICE ALE MEDICAMENTELOR ȘI TOXICELOR

Iulio A. M. de Cunha Pinto, Maria Teresa Campos Neves

Bol. Fac. Farm. (Coimbre), 1981, 5,1/4, p. 51—95, publicado en 1984

După trecerea în revistă a etapelor esențiale în istoria descoperirilor în domeniul reacțiilor metabolice ale unor substanțe farmaceutice și toxice, începînd cu aceea a lui Keller care a stabilit că acidul benzoic este eliminat în urină sub formă de acid hipnuric, ultima descoperire din secolul trecut fiind dezintoxicarea sulfocianică a cianurilor, se trece la subiectul propriu-zis, referitor la principalele căi de transformare și eliminare a xenobioticelor „sub o perspectivă predominant chimică".

O mare parte din transformările chimice sînt produse prin intervenția florei intestinale ; printre exemplele date este interesant acela al propranololului, care în administrare orală apare în plasmă în parte nealterat, pe cînd partea cea mai mare este transformată în 4-hidropropranolol. Injectat intravenos nu apare în plasmă sub formă de 4-hidroxipropranolol.

Cunoșterea transformărilor metabolice este deosebit de utilă în determinarea eficacității și inocuității medicamentelor, aditivelor alimentare, pesticidelor și a altor produse chimice industriale, de asemenea și pentru cunoașterea acțiunii drogurilor, toxicității acestora, interacțiunilor cu alte droguri precum și a altor mecanisme de reacție.

Biotransformările medicamentelor şi toxicelor se pot grupa în patru grupe. 1. reacţii de oxidare: 2. reacţii de reducere; 3. reacţii de hidroliză; 4. reacţii de conjugare.

Majoritatea biotransformărilor se produc în special sub efectul enzimelor şi diferă în funcţie de varietatea acestora de la o specie la alta, de aceea este dificil să se transpună rezultatele experimentelor pe animale integral la om.

Biotransformarea produşilor chimici relativ inerţi în metaboliţi deosebit de reactivi este denumită comun activare metabolică şi reprezintă prima treaptă a diverselor tipuri de toxicitate indusă chimic.

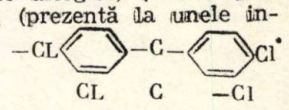
Se disting mai multe grupe de medicamente, după tipul de structură, a căror toxicitate se atribuie fenomenului de activare metabolică.

1. Acetanilidele — acetaminofenolul, fenacetina, practololul
2. Hidrazinele — izoniazida, iproclozida, procarbazina, hidralazina
3. Aminele — procainamida, metapirilenul
4. Benzenoidele aromatice — talidomida, fenitoina, mefenitoina
5. Heteroaromaticele — furosemida, metoxsalenul, ticrinafenul, cefaloridina
6. Nitroaromaticele — nitrofurantoina, cloramfenicolul, metronidazolul, mizonidazolul
7. Compuşii halogenaţi — cloroformul, fluoroxenul, mitotanul, halotanul, metoxifluranul
8. Derivaţii tiolici — espironolactona, 6-mercaptopurina, metimazolul, propiltiouracilul
9. Chinonele — mitomicina C, daunorubicina, adriamicina.

Pentru o serie de medicamente sînt redaţi metaboliţii răspunzători în unele cazuri de activitatea farmacologică, exemplul fenacetina activă prin metabolitul său p. hidroxiacetanilida, sau cazurile cînd se produc mutaţii ale activităţii, exemplu iproniazida, antidepresor, care prin N. dezalchilare se transformă în izoniazida, cu proprietăţi tuberculostatice.

Sînt redate de asemenea, o serie de reacţii de dezintoxicare, într-o clasificare a lui Polonowski pe trei grupe şi anume:

1. **Formarea de substanţe noi** — aici două exemple — anticorpii plecînd de la antigenii administraţi parenteral (se explică fenomenele alergice) şi exemplul D.D.T.-ului, care sub influenţa D.D.T.-dehidroclorochinazei (prezentă la unele insecte) se transformă rapid în metabolitul inactiv D.D.E.



Rezistenţa fiziologică poate fi transmisă descendenţilor.

2. Modificări în structura chimică produse prin: oxidare, reducere, hidroliză, decarboxilare şi sulfurare.

3. Conjugări (glucuronoconjugarea, sulfoconjugarea, glicilconjugarea, conjugarea glutamică, acetilconjugarea, conjugarea mercapturică şi metilarea).

Fiecare din tipurile de reacţii prezentate sînt însoţite de exemple concludente şi sînt comentate la modul cel mai aprofundat.

Lucrarea „Reacţii de dezintoxicare — transformările metabolice ale medicamentelor şi toxicelor" este o lucrare deosebit de valoroasă, care pune la îndemîna celor interesaţi date importante referitoare la metabolizarea unui număr mare de substanţe medicamentoase şi toxice.

Silvia Chereches

Contribuţii la determinarea spectrofotometrică a hidrogenului sulfurat din aer

T. Stan, L. Armăşescu, Eufemia Ştefănescu, D. Bălălău, Mariana Van

Facultatea de Farmacie, Bucureşti

REZUMAT

Pentru determinarea hidrogenului sulfurat din aer sau din atmosferele industriale s-au instituit două metode spectrofotometrice, fiecare metodă în două variante.

Metoda I — varianta I are la bază reacţia dintre hidrogenul sulfurat şi p-aminofenol care rezultă un produs roşu spectrofotometrabil; varianta a II-a constă în dizolvarea complexului format în butanol şi apoi se efectuează determinarea spectrofotometrică.

Metoda a II-a — varianta I se bazează pe reacţia dintre hidrogenul sulfurat şi N, N-dietil-p-fenilendiamină cînd rezultă un produs colorat în albastru; varianta a II-a constă în dizolvarea complexului în cloroform şi apoi se determină spectrofotometric.

Metodele elaborate sînt sensibile, specifice şi prezintă importanţă practică pentru expertizele toxicologice.

Hydrogenium sulphuratum
Spectrofotometrie

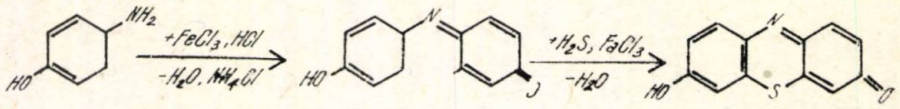
Dintre poluanţii anorganici cu sulf prezintă importanţă toxicologia hidrogenului sulfurat care, de altfel, figurează printre factorii majori de poluare a aerului sau atmosferelor industriale. Apariţia lui în atmosferă se datoreşte fie ca urmare a unor fenomene naturale (procese de putrefacţie), fie a unor procese de laborator, sau industriale (procese tehnologice etc.). În astfel de împrejurări se impune determinarea noxei prin metode sensibile, rapide şi specifice.

Dintre metodele preconizate pentru determinarea hidrogenului sulfurat (nefelometrice, volumetrice, rapide, automate etc.) menţionăm metodele spectrofotometrice elaborate de Jacobs şi colab. (3), Stan şi colab (6) care necesită încă îmbunătăţiri în vederea determinării hidrogenului sulfurat din aer sau din atmosferele industriale.

În acest scop s-au luat în studiu reacţiile dintre hidrogenul sulfurat cu unii reactivi organici (p-aminofenol, N, N-dietilparafenilendiamină) pe baza cărora s-au elaborat două metode spectrofotometrice, fiecare în două variante.

METODA I — VARIANTA I

Principiul metodei se bazează pe reacţia dintre hidrogenul sulfurat şi p-aminofenol, în prezenţa acidului clorhidric şi a clorurii ferice ca oxidant, cînd rezultă un produs de condensare colorat în roşu, care se determină spectrofotometric.



Reactivi :

1. Soluţie de p-aminofenol 0,1% în acid ascorbic 1/1
2. Soluţie apoasă de clorură ferică 5,5%
3. Soluţie absorbantă de acetat de zinc 1%
4. Soluţie etalon : 0,2294 g sulfură de sodiu se introduc într-un balon cotat de 100 ml şi se completează cu apă la semn ; 1 ml din această soluţie corespunde la 1 mg H_2S. Se prepară proaspătă.

Tehnica metodei. Într-un vas de absorbţie (microabsorbitor) se aduc 5 ml soluţie absorbantă (reactivul nr. 3) şi se aspiră atmosfera de cercetat cu un debit de un litru pe minut, notîndu-se volumul de aer recoltat exprimat în litri.

Conţinutul vasului de absorbţie se aduce cantitativ într-un balon cotat de 100 ml (prin spălături repetate cu cantităţi mici de apă), apoi se adaugă 1 ml soluţie clorhidrică de p-aminofenol 0,1%, 0,7 ml soluţie de clorură ferică 5,5% şi se completează cu apă la semn. După un repaus de 25 de minute se determină densitatea optică la 540 nm, faţă de apă.

Trasarea curbei de etalonare. Într-o serie de 8 baloane cotate de 100 ml se aduc 0,1—0, 3—0, 5—0, 7—0, 9—1, 1—1, 3—1,5 ml soluţie etalon, corespunzător concentraţiilor de 1—3—5—7—9—11—13—15 μg/ml, se completează cu apă distilată la 3 ml, apoi se adaugă cîte 1 ml p-aminofenol 0,1% în acid clorhidric, 0,7 ml soluţie de clorură ferică 5,5%.

Tabelul I

Nr. probei	μg/ml	Extincţia
1	1	0,027
2	3	0,06
3	5	0,085
4	7	0,12
5	9	0,155
6	11	0,19
7	13	0,225
8	15	0,26

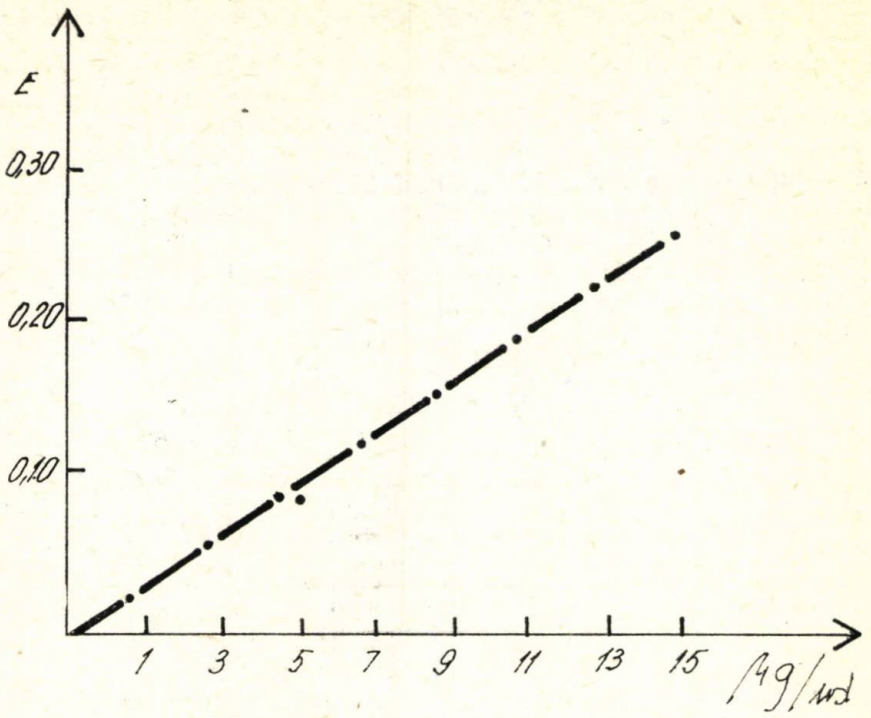


Fig. 1

După 25 de minute se completează la semn cu apă și apoi se determină densitatea optică la 540 nm.

Pe una din probele scării etalon s-a determinat absorbanța maximă (540 nm) și apoi densitatea optică a scării etalon la 540 nm, cuva de 1 cm, folosind în acest scop aparatul Spekol Carl Zeiss Yena.

Datele experimentale privind curba de etalonare sînt redate în tabelul I și figura 1.

METODA I — VARIANTA A 2-a

Principiul metodei este identic cu cel din varianta I, cu deosebire că produsul colorat rezultat din reacție se extrage cu butanol și hidrogenul sulfurat se determină în funcție de extincțiile butanolice, citite la 540 nm.

Reactivi :

Reactivii 1, 2 și 3 sînt identici cu cei din varianta I.

4. Soluție etalon de sulfură de sodiu 0,2294‰ ; 1 ml din această soluție corespunde la 0,1 mg H_2S.

5. Butanol

Tehnica metodei. Într-un microabsorbitor se aduc 3 ml de soluție absorbantă de acetat de zinc 1% și se aspiră atmosfera de cercetat cu un debit de 1 litru pe minut, notîndu-se volumul de aer recoltat exprimat în litri.

Conținutul vasului de absorbție se aduce cantitativ într-o eprubetă. Se adaugă cîte 1 ml soluție p-aminofenol 0,1% și cîte 0,7 ml soluție de clorură ferică 5,5%. După un repaus de 25 minute se adaugă

10 ml butanol, se agită, iar după separarea straturilor se determină stratul de butanol la 540 nm.

Trasarea curbei de etalonare. Într-o serie de 8 eprubete se aduc 0,1—0, 3—0, 5—0, 7—0, 9—1, 1—1, 3—1,5 ml soluție etalon, corespunzător concentrațiilor de 10—30—50—70—90—110—130—150 μg H_2S. Se completează la 3 ml cu apă, se adaugă cîte 1 ml p-aminofenol 0,1% și 0,7 ml soluție clorură ferică 5,5%. După 25 de minute se adaugă 10 ml butanol, se agită și după separarea straturilor se determină stratul butanolic în aceleași condiții ca la varianta I.

Curba de absorbție ne indică absorbanța maximă tot la 540 nm.

Datele experimentale privind curba de etalonare sînt redate în tabelul II și figura 2.

Tabelul II

Nr. probei	μg/ml	Extincția
1	1	0,045
2	3	0,10
3	5	0,16
4	7	0,22
5	9	0,27
6	11	0,34
7	13	0,40
8	15	0,45

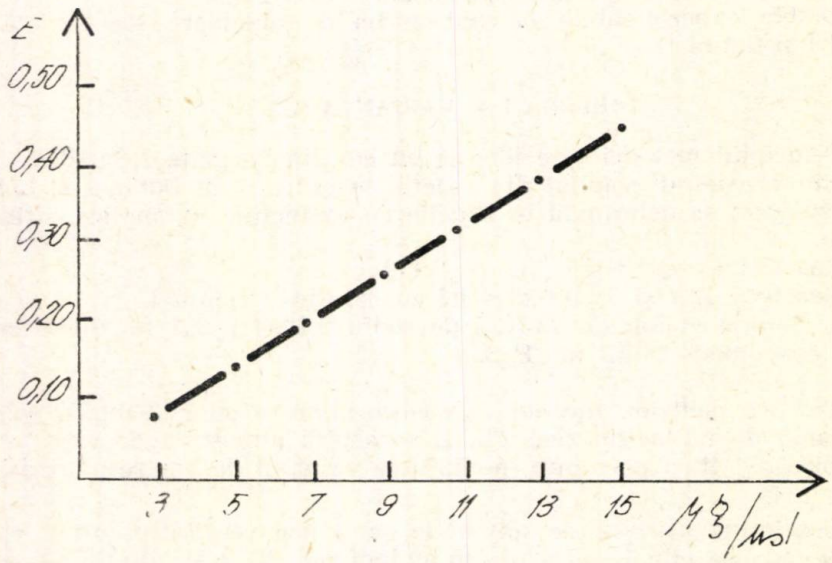
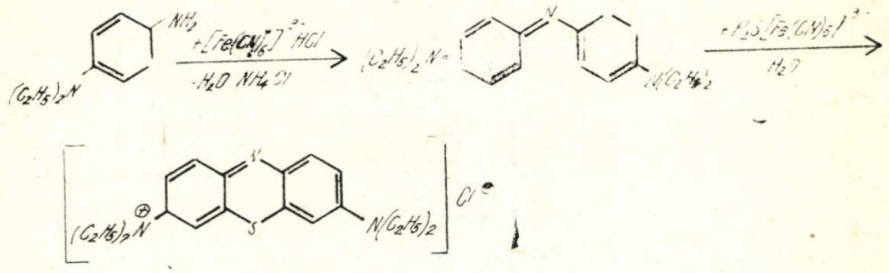


Fig. 2

METODA A II-a — VARIANTA 1

Principiul metodei se bazează pe reacția dintre hidrogenul sulfurat și N, N-deetil-fenilendiamină, în mediu de acid clorhidric și în prezența fericianurii de potasiu ca oxidant, cînd rezultă un produs de condensare tiazinic (albastru de etilen), colorimetrabil la 670 nm.



Reactivi :

1. Soluție absorbantă de acetat de zinc 1%
2. Soluție apoasă de fericianură de potasiu 0,2%
3. Soluție de N, N-dietil-p-fenilendiamină 0,5% în HCl 1:1.
4. Soluție etalon de sulfură de sodiu 0,2294‰ ; 1 ml din această soluție corespunde la 0,1 mg H_2S.

Tehnica metodei. Într-un microabsorbitor se aduc 3 ml soluție absorbantă de acetat de zinc 1%, se aspiră atmosfera de cercetat cu un debit de 0,5 litri pe minut, notîndu-se volumul de aer recoltat exprimat în litri.

Conținutul vasului de absorbție se aduce cantitativ într-un balon cotat de 100 ml, se adaugă 1 ml soluție clorhidrică de N, N-dietil-p-fenilendiamină 0,5% și 2 ml fericianură de potasiu 5,5%. După 30 de minute se completează cu apă distilată la semn și apoi se determină spectrofotometric la 670 nm.

Trasarea curbei de etalonare. Într-o serie de 6 baloane cotate de 100 ml, se aduc 0,2—0, 4—0, 6—0, 8—1, 0—1,2 ml soluție etalon, corespunzător concentrațiilor de 20—40—60—80—100—120 µg hidrogen sulfurat, se adaugă cîte 1 ml soluție clorhidrică de N, N-dietil-p-fenilendiamină 0,5% și 2 ml soluție 0,2% fericianură de potasiu. După 30 de minute se completează la semn cu apă distilată și apoi se determină densitățile optice la Spekol Carl Zeiss Yena, cuva de 1 cm, lungimea de undă de 670 nm (absorbanța maximă).

Datele experimentale privind curba de etalonare, sînt redate în tabelul III și figura 3.

METODA A II-a — VARIANTA A 2-a

Principiul metodei este același ca în varianta I, cu deosebire că produsul tiazinic rezultat din reacție se extrage cu cloroform și după separarea straturilor se determină soluțiile cloroformice la 660 nm.

Reactivi necesari :

Reactivii 1, 2 și 3 sînt indentici cu cei din varianta I.

4. Soluție etalon de sulfură de sodiu : 0,2294 g sulfură de sodiu se aduc într-un balon cotat de 100 ml, se dizolvă și se completează cu apă

Tabelul III

Nr. probei	µg/ml	Extincţia
1	0,2	0,03
2	0,4	0,07
3	0,6	0,10
4	0,8	0,14
5	1,0	0,18
6	1,2	0,22

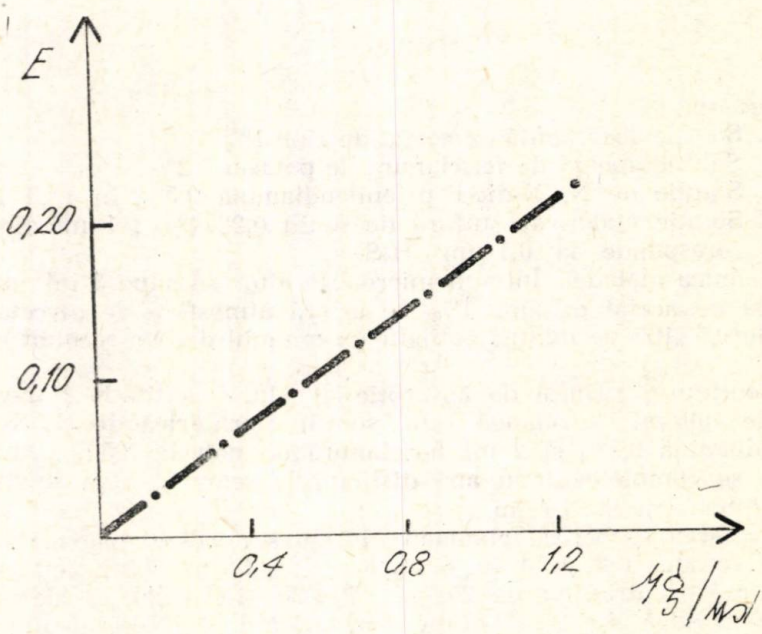


Fig. 3

distilată la semn. Din această soluţie se iau 2 ml şi se diluează la 100 ml, obţinînd soluţia etalon de lucru, din care 1 ml = 0,02 mg H_2S.

5. Cloroform.

Tehnica metodei. Într-un microabsorbitor se aduce 1 ml soluţie absorbantă şi se aspiră atmosfera de cercetat cu un debit de 0,5 litri pe minut, notîndu-se volumul de aer recoltat exprimat în litri.

Conţinutul microabsorbitorului se aduce cantitativ într-o eprubetă, se adaugă 1 ml soluţie clorhidrică de N, N-dietil-p-fenilendiamină 0,5% şi 2 ml fericianură de potasiu 5,5%. După 30 de minute complexul (albastru de etilen) se extrage cu cloroform (10 ml) şi soluţia cloroformică se determină la 660 nm.

Trasarea curbei de etalonare. Într-o serie de eprubete se aduc 0,1—0, 3—0, 5—0, 7—0,9 ml soluție etalon, corespunzător concentrațiilor de 2—6—10—14—18 μg hidrogen sulfurat, se completează cu apă la 1 ml și se adaugă cît 1 ml soluție clorhidrică de N, N-dietil-p-fenilendiamină 0,5% și 2 ml fericianură de potasiu 5,5%. După 30 minute se extrage compusul de culoare albastră cu 10 ml cloroform și se determină la 660 nm, în condițiile de la varianta I.

Datele experimentale determinate la absorbanța maximă (660 nm) sînt redate în tabelul IV și figura 4.

Tabelul IV

Nr. probei	μg/ml	Extincția
1	0,2	0,10
2	0,6	0,24
3	1,0	0,38
4	1,4	0,52
5	1,8	0,65

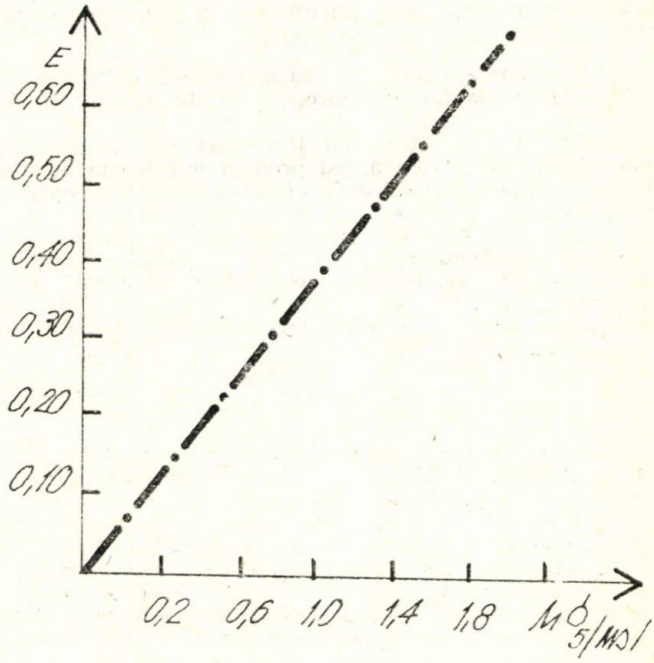


Fig. 4

CONCLUZII

S-au luat în studiu reacțiile hidrogenului sulfurat cu reactivii organici p-aminofenol și N, N-dietil-p-fenilendiamină pe baza cărora s-au elaborat două metode spectrofotometrice, fiecare metodă în două variante.

Metodele elaborate sînt sensibile, specifice și prezintă importanță practică pentru expertizele toxicologice, în vederea determinării hidrogenului sulfurat ca agent de poluare din aer sau din atmosferele industriale.

BIBLIOGRAFIE

1. BAIULESCU G., MĂRCUȚĂ P. — *Rev. Chimie (Buc.)*, 1973, *24*, 11, 912—915.
2. HUSAR J. D., HUSAR R. B., STUBILIS P. K. — *Annal. Chem.*, 1975, 47, 2 062—2 065
3. JACOBS M. B., BRAVERMAN M. M., HOCHHEISES S. — *Annal. Chem.*, 1957, 29, 1 349
4. MADALLONE R. F., MC CLURE G. L., WEST P. W. — *Annal. Chem.* 1975, 47, 316—322
5. NEGOIU D., KRIZA ANGELA — Poluanți anorganici în aer. Edit. Academiei R.S.R., București, 1977, 75—84
6. POPA I., STAN T., ARMĂȘESCU L., ȘTEFĂNESCU EUFEMIA — *Farmacia (Buc.)*, 1974, XXII, 5, 135—139
7. ALISTAR ZORITA, URSU GH. — *Rev. Chimie (Buc.)*, 1970, 21 (2), 105—107.

Articol intrat în redacție la : 1.VI.1984

Indicele de clasificare : 546.221:545.822

SUMMARY

T. Stan, I. Armășescu, Eufemia Ștefănescu, D. Bălălău, Mariana Van — CONTRIBUTIONS TO THE SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF HYDROGEN SULFIDE IN THE AIR

Two spectrophotometric methods, each method with two variants, were instituted for the determination of hydrogen sulfide in the air or in industrial atmosphere.

Method I, variant I is based on the reaction between hydrogen sulfide and p-aminophenol that results in a red product which can be determined spectrophotometrically ; variant II consists of dissolving the complex formed in buthanol and followed by spectrophotometric determination.

Method II, variant I is based upon the reaction between hydrogen sulfide and N, N-diethyl-p-phenylendiamine resulting in a blue product ; variant II consists of dissolving the complex in chloroform, followed by spectrophotometric determination.

The methods are sensitive, specific and of practical importance for toxicologic expert examinations.

РЕЗЮМЕ

Т. Стан, Л. Армэшеску, Еуфемия Штефэнеску, Д. Бэлэлэу, Мариана Ван — ВКЛАДЫ ПРИ СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОМ ОПРЕДЕЛЕНИИ ВОЗДУШНОГО СЕРИСТОГО КИСЛОРОДА

Для определения воздушного серистого кислорода или промышленных окружающих средах установились два метода, каждый метод в два варианта.

1 Метод — 1 вариант основывается на реакции между серного кислорода и р-аминофенол дающее красное спектрофотометрируемое изделие; II вариант состоит из растворения образованного комплекса в бутанол и потом осуществляется спектрофотометрическое определение.

II Метод — 1 вариант основывается на реакции среди серного кислорода и Н. Н-диетил-р-фенилендиаминэ когда появляется глубое изделие, 2 вариант — состоит в разбовлении комплекса хлороформа а потом определяется спектрофотометрически.

Созданные методы являются чувствительными, специфичными и представляет практическое значение для токсикологических экспертиз.

Conținutul în acid ascorbic la plantele din trunchiul Melophyta

Nota III. Conținutul în acid ascorbic la unele plante din ordinele *Myrtales, Anacardiales, Rhamnales și Celastrales*

Lucreția Istrătescu Guți

Facultatea de farmacie-București

REZUMAT

S-a determinat conținutul în acid ascorbic în 40 de organe vegetative ce aparțin la 23 de specii de plante din ordinele Myrtales, Anacardiales, Rhamnales *și* Celestrales.

Conținutul în acid ascorbic al acestor plante a variat între 43—2 241 mg pentru 100 g produs vegetal uscat.

Organele vegetative cu conținut mare de acid ascorbic au fost: fructele de lămîie, de cătină, de crușin, de zizyphus; frunzele de liliac de munte, de verigariu, de virant, de crușin etc.

Plante medicinale
Extracte
Acidul ascorbicum

Ordinele *Myrtales, Rhamnales* și *Celastrales* se caracterizează printr-o vădită dominanță a metabolismului nespecializat. Ca substanțe mai specifice se semnalează prezența unor alcaloizi (pelletierina, jamosina etc.), a unor glicozizi (dafnetina, frangulina, evonina) și a unor uleiuri eterice ce conțin cineol.

Reprezentanții ordinului *Anacardiales* sînt mult mai interesanți din punct de vedere biochimic, deoarece conțin produși ca: alcaloizi, uleiuri eterice (ce conțin terpene ciclice alături de terpene alifatice), glicozide (heperidozidul), substanțe amare, rășini, saponine, acid ascorbic etc.

Fructele genului *Citrus* (ordinul *Anacardiales)* și cele de *Hippophaë* (ordinul *Myrtales)* au fost folosite din cele mai vechi timpuri, ca surse naturale de vitamină C, pentru bogăția lor în acid ascorbic.

Prin determinarea conținutului în acid ascorbic la o serie de plante, ce aparțin acestor ordine (vezi tabelele I și II) am urmărit găsirea de noi plante bogate în vitamină C și totodată legătura între această substanță și metabolismul respectivelor plante.

Analiza rezultatelor obținute ne permite următoarele observații:

— Genurile *Elaeagnus, Hippophaë* și *Daphne,* genuri ce aparțin ordinului *Myrtales* se caracterizează printr-un conținut mai mare de acid ascorbic. Aceste genuri, grupate în două familii, prezintă și asemănări morfologice, fiind *Myrtales* fără aparat secretor intern.

Tabelul I

Conținutul în acid ascorbic la unele plante din ordinele MYRTALES **și** ANACARDIALES

Nr. crt.	Denumirea plantei	Data determinării	Organul studiat	Umiditate	Acid ascorbic mg%	
					Produs proaspăt	Produs cu umiditate 0
1	Elaeagnus angustifolia L. (răchițică)	17.VIII.	*frunză*	*60*	*239*	*598*
			fruct	73	—	96
2	Hippophaë rhamnoides L. (cătină albă)	12.VII.	fruct	72	713	2 548
3	Daphne mesereum L. (liliac de munte)	1.VI.	frunză	78	247	1 124
4	Oenothera bienis L. (luminiță)	7.VI.	*frunză*	*74*	*72*	*275*
			floare	85	45	300
5	Circaea luteţiane L.	17.VI.	partea supraterestră	76	89	369
6	Punica granatum L.	3.VI.	*frunză*	*64*	—	*82*
			floare	72	—	123
7	Fuchsia splendens Zucc.	5.VI.	frunză	88	—	654
			floare	89	—	180
8	Ruta graveolens L. (vinarț)	18.VII.	frunză	73	—	1 008
9	Citrus limon Burm. (lămîi)	25.VII	*frunză*	*61*	*94*	*241*
			fruct	*87*	*97*	*745*
			pericarp	*83*	*147*	*864*
			pulpă	88	61	530
10	Ailantus glandulosa L. (cenușar)	30.VI.	*frunză*	*71*	*156*	*537*
			fruct	82	193	573
11	Rhus typhina L.	26.V.	*frunză*	*62*	*294*	*773*
			inflor.	62	71	195
12	Rhus cothinus L.	3.VI.	*frunză*	*544*	—	*348*
			inflor.	59	—	476
13	Aesculus hippocastanum L. (castan sălbatic)	3.VII.	*frunză*	*65*	—	*184*
			pericarp	*83*	*30*	*177*
			sămînță	54	47	123
14	Acer platanoides L. (arțar)	19.IV.	frunză	62	62	164
15	Acer tataricum L.	23.V.	*frunză*	*33*	*177*	*377*
			inflor.	59	80	194
16	Acer negundo L.	11.VI.	*frunză*	*72*	*115*	*409*
			fruct	71	66	229
17	Koelreuteria paniculata lam.	18.VI.	*frunză*	*59*	*99*	*241*
			fruct	68	86	270

— Celelalte genuri *Oenothera, Circaea* etc. conțin mai puțin acid ascorbic. Puținele date cu privire la metabolismul acestor plante, nu-mi permit să dau o explicație mai exactă acestui fenomen.

— În cazul ordinului *Anacardiales*, genurile ce aparțin familiei *Rutaceae* (genurile *Ruta, Citrus* și *Ailanthus)* se caracterizează printr-un conținut mai mare de acid ascorbic, în timp ce celelalte genuri au un conținut mai mic.

Tabelul II

Conținutul în acid ascorbic la unele plante din ordinele RHAMNALES CELASTRALES

Nr. crt.	Denumirea plantei	Data determinării	Organul studiat	Umiditate %	Acid ascorbic mg%	
					Produs proaspăt	Produs cu umiditate 0
1	Rhamnus frangula L. (crușin)	14.V. 11.VII.	frunză fruct	68 74	616 263	1 924 1 011
2	Rhamus cathartica L. (verigariu)	28.VI.	frunză fruct	65 68	616 222	1 760 661
3	Zizyphus jujuba Mill.	13.VII.	frunză fruct	68 68	214 653	668 2 241
4	Evonymus europaea L.	20.IV.	frunză	68	—	43
5	Vitis vinifera L.	20.V.	frunză	83	—	180
6	Ampelopsis quinquefolia L.	14.IV.	frunză	73	—	498

— Precipitatul fructului de lămîie conține cu cca 40% mai mult acid ascorbic, față de pulpa fructului în care se găsesc pectine.

— Frunzele și fructele genului *Rhamnus* conțin importante cantități de acid ascorbic (1 000—2 000 mg/100 g produs uscat sau 200—600 mg/100 g produs proaspăt).

— Dintre cele două specii de *Rhamnus*, frunzele și fructele speciei *Rhamnus frangula* L. sînt mai bogate în acid ascorbic, decît cele de *Rhamnus cathartica* L. (vezi tabelul III).

Tabelul III

Conținutul în acid ascorbic al frunzelor și fructelor de RHAMNUS FRANGULA L., **în timpul perioadei de vegetație**

Nr. crt.	Data determinării	Frunze			Fruct		
		Umiditate %	Acid ascorbic mg %		Umiditate %	Acid ascorbic mg %	
			Produs proaspăt	Produs cu umiditate 0		Produs proaspăt	Produs cu umiditate 0
1	13.V.	68	616	1 924	—	—	—
2	14.VI.	68	678	2 120	—	—	—
3	11.VII.	58	473	1 485	74	263 (fruct verde)	1 011
					68	104 (fruct copt)	324
4	4.VIII.	68	471	1 480	—	—	—
5	15.IX.	67	409	1 238	—	—	—

— Conținutul în acid ascorbic în fructele coapte de *Rhamnus frangula* L., scade cu cca 68% față de fructele necoapte ; de aceea la valorificarea fructelor, ca surse de vitamină C, să se țină seama de aceasta și recoltarea să se facă înainte de coacerea lor.

— Din cele cîteva date cu privire la variația conținutului în acid ascorbic al frunzelor de crușin, în timpul perioadei de vegetație, rezultă că conținutul maxim se află în perioada de înflorire, pentru ca în perioada de fructificare se scadă cu 30% și să atingă 46% în luna septembrie.

— Genul *Zizyphus*, arbust de cultură în flora țării noastre destul de răspîndit în Dobrogea, prin conținutul mare de acid ascorbic ce se găsește în frunze și mai ales în fructe, reprezintă o sursă nouă de vitamină C necunoscută pînă în prezent în literatura de specialitate.

CONCLUZII

1. S-a determinat conținutul în acid ascorbic în 40 organe vegetative, ce aparțin la 23 de specii de plante din ordinele *Myrtales, Anacardiales, Rhamnales* și *Celastrales*.

2. Conținutul în acid ascorbic al acestor plante a variat între 43—2 241 mg pentru 100 g produs vegetal uscat.

3. Pentru conținutul mare în acid ascorbic pot fi valorificate, alături de fructele de lămîie, de cătină, fructele și frunzele *Zizyphus jujuba Mill.* sursă de vitamină C necunoscută în literatură, precum și frunzele de *Daphne mesereum* L. (liliac de munte).

Articol intrat în redacție la 28.V.1984.

Indicele de clasificare : 615.356 C:615.32

SUMMARY

Lucreția Istrătescu Guți — ASCORBIC ACID CONTENT IN MELOPHYTA PLANTS. Note III. Ascorbic Acid Content of Some Plants of the Anacardiales, Myrtales, Rhamnales and Celastrales Orders

The ascorbic acid content was determined in 40 vegetative organs belonging to 23 species of the Myrtales, Anacardiales, Rhamnales and Celastrales orders.

The ascorbic acid content of these plants varied from 43 to 2241 mg/100 g dry product.

The organs with a higher ascorbic acid content were : the fruit of lemons, buckthorn, waythorn and zizyphus ; the leaves of mountain lilac, rue, waythorn, buckthorn, etc.

РЕЗЮМЕ

Лукреция Истрэтеску Гуци — СОДЕРЖАНИЕ АСКОРБНОЙ КИСЛОТЫ У РАСТЕНИЙ МЕЛОФИТА. ЗАМЕТКА III. Содержание аскорбной кислоты некоторых растений порядка Мирталес, Анакардиалес, Рамналес и Челастралес

Определилось содержания аскорбной кислоты у 40 вегетативных органов принадлежащие 23 спецциям растений порядка Мирталес, Анакардиалес, Рамналес и Челастралес.

Содержание аскорбной кислоты этих растений колебалось между 43—2 241 мг на 100 гр сухого вегетального вещества.

Вегетативные органы большого содержания аскорбной кислоты являлись: лимонные фрукты, терновника, крушина, зизифус; листия горной сирени, слабительной крушины, вирнаца, крушины и т.д.

Conținutul în acid ascorbic la plantele din trunchiul Melophyta

Nota IV. Conținutul în acid ascorbic la unele plante din ordinele *Umbellales, Rubiales, Fagales, Salicales, Juglandales, Ligustrales* și *Contortae*

LUCREȚIA ISTRĂTESCU GUȚI

REZUMAT

S-a determinat conținutul în acid ascorbic în 51 de organe vegetative ce aparține la 35 de specii de plante din ordinele Umbellales, Rubiales, Juglandales, Ligustrales *și* Contortae.

Conținutul în acid ascorbic al acestor plante a fost cuprins ***între 33—8 349 mg, pentru 100 g produs vegetal uscat.***

Organele vegetative cu conținut mare de acid ascorbic au fost : frunzele de alun și salcie, frunzele și fructele verzi de nuc, frunzele și fructele de iarba fiarelor.

Acidum ascorbicum
Plante medicinale

Din punct de vedere biochimic, plantele din ordinele *Fagales, Salicales, Juglandales și Ligustrales* se caracterizează printr-un metabolism nespecializat.

Astfel la plantele din ordinele *Fagales și Salicales,* procesul formării produșilor sintetici este slab fiind reprezentat prin alcool, sesqiunterpene, tanin și glicozide cu o structură simplă (salicina, populina).

Reprezentanții ordinului *Juglandales* prezintă tip de respirație oxidazic, fapt în favoarea căruia pledează prezența juglonei, care probabil joacă un rol însemnat în procesele de oxido-reducere.

Juglandalele nu conțin nici alcaloizi, nici terpene ciclice, nici saponine. T. I. Serghievscaia a găsit 6 082 mg acid ascorbic la 100 g frunze uscate.

În ceea ce privește ordinul *Legustrales* nu s-au găsit nici terpene ciclice și nici alcaloizi ; singura substanță caracteristică ar trebui socotită glicozidul **siringină.**

În schimb, reprezentanții ordinului *Contortae* au în majoritatea cazurilor un metabolism specializat (alcaloizi, substanțe amare, glicozide).

Între plantele din ordinul *Umbellales* și din ordinul *Rubiales,* prezența alcaloidului simplu coniina constituie un caracter de înrudire între aceste două grupări taxonomice.

În ceea ce privește conținutul în vitamina C al plantelor ce aparțin acestor ordine, la puținele date din literatura de specialitate se adaugă

rezultatele obținute în urma determinărilor efectuate, rezultate cuprinse în tabelele I, II, III.

Din rezultatele cuprinse în tabel se desprind următoarele observații:

— La plantele din ordinul *Umbellales,* conținutul în acid ascorbic variază de la 115—576 mg/100 g produs uscat, cu excepția frunzelor și

Tabelul I

Conținutul în acid ascorbic la unele plante din ordinul UMBELLALES și RUBIALES

Nr. crt.	Denumirea plantei	Data determinării	Organul studiat	Umiditatea %	Acid ascorbic mg %	
					Prod. proaspăt	Prod. cu umiditate 0
1	*Foeniculum vulgare* Mill.	17/VIII	partea supraterestră	85	—	232
2	*Apium graveolens L.* (țelină)	15/VI	rizom	68	—	65
3	*Petroselinum hortense Hoffm.* (pătrunjel)	5/VI	frunză	83	—	242
4	*Levisticum officinale Koch* (leuștean)	18/VIII	*frunză* rizom	*84* 68	— —	*74* 76
5	*Daucus carota L.*	23/V	rizom	67	—	110
6	*Anethum graveolens L.* (mărar)	20/VIII	frunză	82	—	176
7	*Cornus mas L.* (corn)	7/VII	*frunză* fruct	*59* 61	*137* 47	*334* 115
8	*Hedera helix L.* (iederă)	7/VI	frunză	81	—	576
9	*Eryngium martirimum L.* (scaiul dracului)	29/VII	frunză	78	—	314
10	*Asperula odorata L.* (vinariță)	13/VII	frunză	85	35	235
11	*Galium cruciata Scop.* (drăgaică)	13/VII	frunză	80	70	350
12	*Sambuccus nigra L.* (soc)	15/VI	*frunză* fruct	*66* 86	*100* 46	*324* 331
13	*Sambucus racemosa L.* (soc roșu)	15/VI	*frunză* fruct	*76* 84	— 69	*300* 429
14	*Lonicera japonica Thumb.*	7/VI	frunză	72	—	33
15	*Symphoricarpus albus Blaka*	17/VI	*frunză* fruct	*61* 79	— —	*64* 86
16	*Viburnum opulus L.* (călin)	7/VII	*frunză* inflor.	*85* 86	— —	*176* 270
17	*Aristolochia clematitis L.*	7/VI	frunză	72	—	463
18	*Asarum europaeum L.*	7/VI	frunză	77	—	50
		26/V	frunză	86	—	193

Tabelul II

Conținutul în acid ascorbic la unele plante din ordinele FAGALES, JUGLANDALES și SALICALES

Nr. crt.	Denumirea plantei	Data determinării	Organul studiat	Umiditatea %	Acid ascorbic %	
					produs proaspăt	produs cu umiditate 0
1	*Carpinus betulus L.*	16/VII	frunză	57	124	288
2	*Corylus avellana L.* (alun)	14/VI	frunză	66	286	842
3	*Betula alba L.*	15/VI	frunză	60	—	175
4	*Fagus silvatica L.* (fag)	16/VI	frunză	45	237	430
5	*Juglans regia L.* (nuc)	16/VI	*frunză*	*66*	*351*	*1033*
			fruct	84	395	8349
6	*Juglans nigra L.*	7/VI	*frunză*	*67*	*1016*	*3079*
			fruct	75	855	3418
7	*Salix cinerea L.*	14/VI	*frunză*	*70*	*185*	*617*
		13/VII	*frunză*	*70*	*258*	*861*
		27/IX	*frunză*	*63*	*226*	*612*
		20/X	frunză	63	—	175
8	*Salix caprea L.*	14/VI	*frunză*	*79*	*85*	*406*
		11/VII	*frunză*	*79*	*64*	*303*
		27/IX	*frunză*	*60*	*306*	*764*
		20/X	frunză	64	133	372
9	*Populus tremula*		*frunză*	*70*	*66*	*220*
		14/VI	frunză	64	204	540

rizomului de leuștean și țelină, care conțin sub 100 g acid ascorbic la 100 g produs uscat.

— În cazul plantelor din ordinul *Rubiales*, genurile *Asperula, Sambucus* au un conținut de 194—429 mg/100 g produs uscat, în timp ce *Lonicera* și *Symphoricarpus* prezintă un conținut sub 100 mg/100 g produs uscat.

— Conținutul în acid ascorbic al frunzelor și fructelor celor două specii de soc este asemănător (324—300 mg/100 g frunză uscată și 331—429 mg/100 g fruct uscat).

— Frunzele genului *Aristolochia* conțin o cantitate mult mai mare de acid ascorbic (463 mg/100 g produs fără umiditate) în comparație cu frunzele genului *Asarum* (50 mg/100 g produs fără umiditate).

Din datele din tabel rezultă că :

— La reprezentanții ordinului *Fagales*, cantitatea de acid ascorbic variază de la 175—842 mg/100 g produs fără umiditate. În frunzele de mesteacăn, care conțin flobafeni din grupa pirocatehinei și o rezină, cantitatea de acid ascorbic este mult mai mică decît a frunzelor de alun, la care pînă în prezent nu s-au semnalat asemenea substanțe.

— Pentru reprezentanții ordinului *Juglandales* este caracteristic cantitatea mare de acid ascorbic în frunze și fructe. De semnalat conținutul mai mare al frunzelor de *Juglans nigra L.*, față de frunzele de *Juglans regia L.*

Tabelul III

Conținutul în acid ascorbic la unele plante din ordinele Ligustrales și Contortae

Nr. crt.	Denumirea plantei	Data determinării	Organul studiat	Umiditatea %	Acid ascorbic mg%	
					Produs proaspăt	Produs cu umiditate 0
1	*Fraxinus excelsior* L.	20 V	*frunză*	*56*	*198*	*449*
		27 VI	fruct	50	—	95
2	*Ligustrum vulgare* L. (lemn câinesc)	3 VI	*frunză*	*76*	*138*	*573*
			fruct	74	—	145
3	*Gentiana acaulis* L.	25 V	*frunze*	*83*	—	*302*
			flori	82	—	605
4	*Vinca minor* L.	3 V	frunze	66	—	114
5	*Menyanthes trifoliata* L. (trifoiște)	7 VI	*frunză*	*73*	*250*	*927*
			peţiol	75	47	188
6	*Forsythia viridissima Lind.*	27 IV		74	—	154
7	*Nerium oleander* L.	3 VI	frunză	66	—	102
8	*Periploca graeca* L.	17 VI	frunză	70	94	303
9	*Cynanchum acutum* L.	29 VII	frunză	75	—	200
10	*Cynanchum vingetoxicum* L. (iarba fiarelor)	29 VII	*frunză*	*72*	*370*	*1319*
			fruct	83	256	1504

— Dintre cele două genuri ale ordinului *Salicales,* genul *Salix* este mai bogat în acid ascorbic, decît genul *Populus.* Diferența între nivelurile energetice ale acestor două genuri este destul de evidentă și în acest caz, genul *Populus* fiind mai vechi din punct de vedere filogenetic decît genul *Salix.*

— Cele două *specii de Salix* au un conținut asemănător de acid ascorbic însă variația în timpul perioadei de vegetație nu este identică. La *Salix cinerea L.* conținutul maxim se înregistrează în luna iulie, în timp ce la *Salix caprea L.* în luna septembrie.

— Prin conținutul de acid ascorbic, plantele din ordinul *Salicales* se apropie de conținutul plantelor din ordinul *Fagales.*

— Din rezultatele obținute se observă că reprezentanții ordinului *Ligustrales* au un conținut de acid ascorbic ce nu depășește 600 mg, raportat la suta de grame produs fără umiditate ; în schimb la reprezentanții ordinului *Contortae* valorile ating 1 500 mg/100 g produs uscat.

— Bogăția în vitamină C în limbul frunzei de trifoiște și în frunzele și fructele plantei — iarba fiarelor — are strînsă legătură cu metabolismul acestor plante, la care pînă în prezent nu se cunosc produși ai metabolismului specializat.

— Plantele bogate în glicozizi *(Nerium, Periploca, Vinca)* au un conținut mediu de acid ascorbic (102—313 mg/100 g produs uscat).

CONCLUZII

1) S-a determinat conținutul în acid ascorbic în 51 organe vegetale, ce aparțin la 35 specii de plante din ordinul *Umbellales, Rubiales, Fagales, Juglandales, Ligustrales* și *Contortae*.

2) Conținutul în acid ascorbic al acestor plante a variat între 33—8 349 mg, pentru 100 g produs vegetal uscat.

3) Plantele din ordinele *Umbellales* și *Rubiales* conțin între 33 mg-576 mg acid ascorbic la 100 g produs uscat, cele din ordinele *Fagales, Salicales și Juglandales* conțin între 175—8 349 mg acid ascorbic la 100 g produs uscat, iar cele din ordinele *Ligustrales* și *Contortae* 95—1 504 mg acid ascorbic/100 g produs uscat.

4) Pentru conținutul mare în acid ascorbic pot fi valorificate frunzele de alun și de salcie, frunzele și fructele de nuc, frunzele de trifoiște și fructele de iarba fiarelor.

Articol intrat în redacție la : 28.V.1984

Indice de clasificare : 547.475.2:615.32 Melophyte

SUMMARY

Lucreția Istrătescu Guți — THE ASCORBIC ACID CONTENT OF MELOPHYTA PLANTS. NOTE IV. THE ASCORBIC ACID CONTENT OF SOME PLANTS OF THE UMBELLALES, RUBRALES, FAGALES, SALCALES, JUNGLANDALES, LIGUSTRALES AND CONTORTAE ORDERS

The ascorbic acid content was determined in 51 vegetative organs belonging to 35 plant species of the *Umbellales, Rubrales, Fagales, Junglandales, Ligustrales* and *Contortae* orders.

The content in ascorbic acid ranged from 33 to 8349 mg per 100 g dry vegetal product.

The highest ascorbic acid content was found in the following vegetative organs : hazelnut and willow tree leaves, the leaves and green fruit of the walnut tree, the leaves and fruit of the dog's bane.

РЕЗЮМЕ

Лукреция Истрэтеску Гуци – СОДЕРЖАНИЕ АСКОРБИННОВОЙ КИСЛОТЫ В РАСТЕНИЯХ СТВОЛА МЕЛОФИТА. ЗАМЕЧАНИЕ IV. СОДЕРЖАНИЕ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В НЕКОТОРЫХ РАСТЕЯНИЯХ ПОРЯДКОВ УМБЕЛАЛЕС, РУБИАЛЕС, ФАГАЛЕС, САЛИКАЛЕС, ЖУГЛАНДАЛЕС, ЛИГУСТРАЛЕС, И КОНТОРТАЕ

Определилось содержание аскорбиновой кислоты в 51 вегетативных органов, принадлежащие 35 вид растений порядка *Умбелалес, Рубиалес, Фагалес, Жуглан-далес, Лигустралес* и *Конторте*.

Содержание аскорбиновой кислоты в этих растениях между 33—8349 мг, для 1.0 гр сушенного вегетального продукта.

Вегетативные органы с большим содержанием аскорбиновой кислоты следующие: листы лещины и вербы, листы и фрукты зелённые ореха, листы и фрукты зверейной травы.

REFERAT

TRATAMENTUL INFECȚIILOR TRAIECTULUI URINAR ÎN DOZĂ UNICĂ, **C. Maihlot,** Can. J. Hosp. Pharm., 1982, 35, 107—111

Este prezentată lucrarea referitoare la terapia antimicrobiană a infecțiilor traiectului urinar (I.T.U.) într-o singură doză, în experiment pe pacienți de sex feminin.

Medicamentele studiate au fost diverse sulfamide, kanamicina, cefalosporine, trimetoprimul, amoxicilina și co-trimoxazolul (combinația sulfametoxazol cu trimetoprin). Amoxicilina și co-trimoxazolul au fost folosiți ca agenți în doză unică în măsură mai mare, datorită unor rezultate foarte bune, comparativ cu acelea ale procedeului de dozaj convențional.

Amoxicilina s-a folosit într-o doză de 3 g, sulfametoxazolul 1,6—2,4 g cu trimetoprim 320—480 mg.

S-a concluzionat că tratamentul infecțiilor urinare într-o doză unică cu agenți antiinfecțioși prezintă nenumărate avantaje, printre care : reducerea costului, o acceptare mai bună din partea pacienților și efecte secundare minime.

Silvia Chereches

Conținutul în acid ascorbic la plantele din trunchiul Melophyta

Nota V. Conținutul în acid ascorbic la unele plante din ordinul Tubiflorae

Lucreția Istrătescu Guți

Facultatea de Farmacie I.M.F. București

REZUMAT *S-a determinat conținutul în acid ascorbic la 27 specii de plante din ordinul* Tubiflorae.

Conținutul în acid ascorbic al acestor plante a variat între 70—2 011 mg, pentru 100 g produs uscat.

Între plantele cu conținut mare și foarte mare de acid ascorbic se numără partea supraterestră de urzicuță, de sugel alb, de cartof, frunzele de gura leului și frunzele și fructele diferitelor specii de ardei.

Acidum ascorbicum
Plante medicinale

Ordinul *Tubiflorae,* cuprinde după clasificarea lui Grossheim, ordinele *Polemoniales, Borraginales, Solanales, Personales, Lamiales,* pe care Hutchinson le consideră ordine de sine stătătoare.

La familia *Polemoniaceae* nu s-au găsit produși ai metabolismului specializat, în schimb la plantele din familia *Borraginaceae* s-au găsit alcaloizi, dar nu s-au găsit terpene ciclice sau saponine. De asemenea multe specii de plante din familia *Solanaceae* sînt bogate în alcaloizi.

În familia *Labiatae* marea majoritate a reprezentanților conțin uleiuri eterice, în care predomină compușii ciclici (pinen, borneol, limonen, etc.).

Dintre plantele ce aparțin acestor ordine, genul *Capsicum* din familia *Solanaceae* reprezintă una din primele plante, din care s-a izolat acidul ascorbic (Szent-György, 1933).

Pentru ceilalți reprezentanți ai acestor ordine, nu se cunosc multe date în legătură cu conținutul în acid ascorbic al diferitelor specii de plante (tabelul I).

Din determinările efectuate se desprind următoarele date :

— Pentru reprezentanții familiilor *Boraanginaceae* și *Convolvulaceae,* conținutul în acid ascorbic este cuprins între 100—500 mg/100 g produs fără umiditate.

Tabelul I

Conținutul în acid ascorbic la unele plante din ordinele Tubiflorae, Scrophulariales etc.

Nr. crt.	Denumirea plantei	Data determinării	Organul studiat	Umiditate	Acid ascorbic mg %	
					Produs proaspăt	Produs cu umiditate 0
1	Symphytum officinale L (Tătăneasca)	17/VI	frunză	96	52	370
2	Pulmonaria officinalis L. (urzicuță)	17/VI	frunză	82	—	99
3	Verbena officinalis L. (urzicuțe)	19/VI	partea supraterestră	79	92	439
4	Convulvulus arvensis L. (volvură)	25/VI	,,	65	162	464
		17/VI	frunză	83	32	187
5	Scopolia carniolica Jarq					
6	Atropa belladonna L. (mătrăgună)	17/VIII	frunză	82	40	220
		13/VIII	frunză	83	—	161
7	Solanum dulcamara	13/VIII	partea supraterestră	91	19	208
8	Solanum melongena		fruct	90	—	110
9	Solanum lycopersicum L. (pătlăgele roșii)	13/VIII	fruct	90	—	313
		29/VII	partea supraterestră	77	135	888
10	Solanum tuberosum		tuber	82	—	230
		13/VII	frunză	79	117	556
11	Capsicum annum L. var. longum D. C. (soiul ardei iute)		fruct tînăr	87	18	140
			fruct matur	86	82	581
			vîrful fructului	87	113	870
			baza fructului	85	44	292
12	Capsicum annum L. var. longum D. C. (soiul ardei cireașă)	13/VIII	frunză	72	255	913
			fruct verde	79	229	1 090
			fruct roșu	53	314	669
13	Capsicum annum L.	13/VIII	frunză	85	93	623
			fruct	91	173	1 927
14	Capsicum annum L.	13/VIII	fruct verde	92	161	2 011
			fruct roșu	89	163	1 485
15	Verbascum thapsiforme Schhard. (luminărică)	18/VIII	frunză	76	85	362
16	Antirrhinum majus L. (gura leului)	7/VII	frunză	84	270	1 038
			floare	84	31	194
17	Ajuga reptans L.	17/VII	frunză	82	62	342
18	Lavandula spica L. (levănțica)	17/VII	partea supraterestră	64	68	105
19	Glechoma hederacea L. (silnic)	25/IV	partea supraterestră	84	—	131
20	Lamium album L.	17/V	partea supraterestră	76	220	917
21	Salvia sclarea L.	23/VII	frunză	76	—	109
22	Salvia glutinosa L. (sugar)	23/VII	frunză	75	—	71
23	Mentha rotundifolie L. (isma)	5/VII	partea supraterestră	82	—	70
24	Plantago major L. (patlagină)	21/VII	frunze	75		211

— Pentru reprezentanții familiei *Solanaceae* variația conținutului este mai mare. Dintre speciile genului Solanum partea supraterestră a speciei *Solanum tuberosum* prezintă cel mai mare conținut de acid ascorbic (588 mg/100 g produs fără umiditate, respectiv 135 mg/100 g produs proaspăt).

Speciile genului *Capsicum* prezintă cel mai mare conținut de acid ascorbic atît în frunze, cît și în fruct (556—913 mg/100 g frunze fără umiditate și 581—1 927 mg/100 g fruct cu umiditate 0).

Cantitatea de acid ascorbic în fructele de ardei crește pe măsură ce acestea se maturizează, iar răspîndirea acidului ascorbic în fruct nu este egală ; vîrful fructului conține circa 4 ori mai mult acid ascorbic decît baza acestuia.

— La plantele din familia *Labiatae* se observă că speciile bogate în uleiuri eterice (mentă, levănțică etc.) au un conținut de acid ascorbic sub 100 mg/100 g produs fără umiditate. Celelalte specii *(Ajuga, Glechoma, Lamium)* prezintă un conținut mai mare de acid ascorbic.

CONCLUZII

1) S-a determinat conținutul în acid ascorbic în 36 organe vegetale, ce aparțin la 27 specii de plante din ordinul *Tubiflorae*.

2) Conținutul în acid ascorbic al acestor plante a variat între 70—2 011 mg, pentru 100 g produs uscat.

3) Plantele din familiile *Borraginaceae* și *Convolvulaceae* familia *Solanaceae* între 110—2 011 mg/100 g produs uscat, iar cele din familia *Labiatae* între 80—917 mg/100 g produs cu umiditate 0.

4. Pentru conținutul mare în acid ascorbic în afară de fructele de ardei, mai pot fi valorificate partea supraterestră de urzicuță, de sugel alb, de cartof.

Articol intrat în redacție la : 28.V.1984

Indicele de clasificare : 547.475.2:615.32 Melophyta

SUMMARY

Lucreția Istrătescu Guți — THE ASCORBIC ACID CONTENT OF MELOPHYTA PLANTS. NOTE V. THE ASCORBIC ACID CONTENT OF SOME PLANTS OF THE TUBIFLORAE ORDER

The ascorbic acid content was determined in 27 species of plants of the *Tubiflorae* order. This varied from 70 to 2011 mg per 100 g dry product.

A high and very high ascorbic acid content was found in the aerial part of the nettle, potato, dead nettle, the leaves of the snapdragon and the leaves and fruit of various pepper species.

РЕЗЮМЕ

Лукреция Истрэтеску Гуци — СОДЕРЖАНИЕ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ У РАСТЕНИЯХ СТВОЛА МЕЛОФИТА. ПРИМЕЧАНИЕ V. йОДЕРЖАНИЕ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В НЕКОТОРЫХ РАСТЕНИЯХ ПОРЯДКА ТУБИФЛОРЕ

Определилось содержание аскорбиновой кислоты на 27 виды растений порядка Тубифлоре.

Содержание аскорбиновой кислоты этих расте й колебалось между 70—2011, для 100 гр сухого продукта.

Среди растениях с большим и очень большим содержанием аскорбиновой кислоты считается и надземная часть крапивы, белой яснотки, картофли, листы львиной пасти и листы и фрукты различных вид перец.

RECENZIE

TESTING METHODS IN FOOD MICROBIOLOGY
(METODE DE TESTARE MICROBIOLOGICĂ A ALIMENTELOR)

(sub red. **Istvan Kiss**, Akademiai Kiadó, Budapesta, 1984, 447 pag.

Alimentele și medicamentele, deopotrivă, trebuie să aibă caracteristici organoleptice, fizico-chimice și microbiologice la limita superioară de exigență.

Deși manualul pe care îl prezentăm se referă la metodele de testare microbiologică a alimentelor, el poate constitui un ghid prețios în activitatea de control microbiologic al preparatelor farmaceutice, cu atît mai mult cu cît în ultima perioadă puritatea microbiologică a formelor nesterile este o problemă de mare însemnătate, atît sub aspect farmaceutic (conservabilitatea preparatelor) cît și clinic (prevenirea transmiterii germenilor patogeni).

După cum reliefează semnatarul prefației, lucrarea pune la îndemîna specialiștilor microbiologi din laboratoarele de cercetări și din industria alimentară o seamă de metode microbiologice de rutină pentru determinări atît calitative, cît și cantitative.

Primele capitole ale lucrării aduc date de ordin general pentru activitatea de control microbiologic, date privind proiectarea și utilarea laboratoarelor de control microbiologic al alimentelor, precum și descrierea detaliată a procedurilor microbiologice — sterilizarea, prepararea și păstrarea mediilor de cultură, prelevarea mostrelor, utilizarea microscopului, preparate pentru microscopie.

Un capitol important se referă la „izolarea, îmbogățirea, cultivarea și întreținerea tulpinilor diverselor specii de microorganisme". „Caracterizarea morfologică", atît a bacteriilor, cît și a fungilor și drojdiilor, este un capitol util în examinarea microscopică a anumitor colonii. Capitolul „Procedee biochimice" este de mare actualitate — procedeele indicate remarcîndu-se prin siguranță și rapiditate.

Tehnicile pentru determinarea cantitativă a microorganismelor sînt redate foarte minuțios, trecîndu-se în revistă multitudinea de aspecte legate de metodologiile de lucru.

Capitolul 6 face o trecere în revistă a microorganismelor capabile să se dezvolte pe alimente, cu descrierea și identificarea fiecăruia dintre acestea, clasificîndu-le în patru grupe :

1. Organisme cu patogenitate înaltă ;
2. Organisme care prezintă pericol moderat ;
3. Patogeni diverși ;
4. Microorganisme condiționat patogene. Subcapitolul 6.3. se referă la „Bacterii", cu subgrupele Enterobacteriaceae, Clostridia, Staphylococcus aureus, Streptococcus faecalis, Bacillus cereus, Pseudomonas aeruginosa, iar subcapitolul 6.4. la „Drojdii", descriindu-se speciile cu posibilități de dezvoltare pe produsele alimentare.

Într-un mod amplu sînt redate aspectele legate de examinarea factorilor de mediu relevanți pentru industria alimentară, dar și farmaceutică, cu referire la apă și aer și testarea alimentelor, a ingredientelor alimentare și aditivelor (laptele și produsele lactate, carnea și produsele din carne, carnea de pasăre, ouăle și produsele din ouă și a conservelor). Capitolul referitor la mediile de cultură, coloranții și indicatorii utilizați în determinările microbiologice încheie lucrarea „Testing methods in food microbiology".

O bibliografie bogată — aproximativ 320 trimiteri — reprezintă o utilă sursă de documentare pentru microbiologii specializați în microbiologia alimentară, dar și farmaceutică, fie ei începători sau rutinați.

Silvia Chereches

Studiul privind conţinutul de hidrocarburi policiclice aromatice al unor substanţe medicamentoase şi al unor preparate magistrale

F. Fábián, Maria Polinicencu

Institutul de Igienă şi Sănătate Publică Cluj-Napoca, Oficiul Farmaceutic Cluj Farmacia Clinicilor

REZUMAT *Hidrocarburile policiclice aromatice (HPA) ce iau naştere prin transformarea pirolitică a materiilor organice, sînt prezente de obicei în cantităţi însemnate în gudroane şi în diferite produse petroliere. Avînd în vedere riscul cancerigen posibil, precum şi faptul că Farmacopeea Română ed. a IX-a, nu reglementează condiţiile de puritate în acest sens, ne-am propus urmărirea nivelului de concentraţii de benz/a/piren (B/a/P) într-o serie de substanţe oficinale (Pix cadi, Farmacopeea Română ed a IX-a* Pix liquida, *Farmacopeea Română ed. a VIII a, Ichthammolum, Farmacopeea Română, ed. a IX-a, Vaselinum album, Farmacopeea Română ed. a IX-a, Paraffinum liquidum Farmacopeea Română ed. a IX-a etc.), în substanţe utilizate în practica curentă (tumenol, naftalan) şi în preparate industriale (Locacorten Tar, Tumizon). S-au mai luat în studiu şi formule farmaceutice, care conţin ingredienţii amintiţi.*

Probele au fost extrase cu solvenţi organici, purificarea fiind efectuată prin repartiţie lichid-lichid, respectiv prin cromatografie. Analiza cantitativă s-a realizat spectrofluorimetric la un aparat SPF-500 Aminco.

Cantităţile găsite de B/a/P de ordinul ng/g, cea mai mare concentraţie fiind determinată în ichtiol şi în preparatele cu Pix cadi. În consecinţă se propune introducerea unor criterii de puritate în Farmacopeea Română privind conţinutul de HPA şi restrîngerea utilizării formelor farmaceutice cu gudroane şi cu hidrocarburi saturate, la cazurile de strictă necesitate.

Benzopiranum
Medicamente

GENERALITĂŢI

Hidrocarburile policiclice aromatice (HPA) iau naştere prin transformarea pirolitică a materiei organice, ele fiind prezente de obicei în cantităţi relativ mari în gudroane şi în produsele petroliere (10). S-a semnalat existenţa compuşilor de acest tip în concentraţii de ordinul ng/g în uleiul de parafină, în diferite sorturi de vaselină şi parafină solidă de puritate farmaceutică (7, 8, 9). În acelaşi timp s-a pus în evidenţă o incidenţă mai mare a cancerului gastric, la persoane care utilizează hidrocarburi saturate intern sau extern în scopuri medicale şi

s-a adunat un volum convingător de date referitoare la efectul cancerigen al acestor substanțe medicamentoase de puritate avansată (1, 5). Utilizarea pe scară largă a substanțelor amintite, precum și faptul că F. R. IX (4) nu prevede criterii de puritate în ceea ce privește conținutul de HPA ale acestora, ne-a determinat să executăm un studiu în acest sens, stabilind concentrația benz/a/pirenului (B/a/P), care este un reprezentant important al combinațiilor policiclice. Impuritățile cu acțiune cancerigenă pronunțată, decelabile prin metode fizico-chimice foarte sensibile, pot permite unele aprecieri privind riscul prezentat de utilizarea în practica medicală a formelor farmaceutice respective.

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost luate în studiu un număr de 19 probe, dintre care 8 substanțe medicamentoase oficinale în F.R. IX, F. R. VIII (3) sau F.R. VII (2) și unele neoficinale, respectiv o serie de forme farmaceutice de uz curent care conțin aceste substanțe : 6 unguente dintre care 2 preparate industriale, 2 paste și cîte un supozitor, pulbere și mixtură.

Cantitățile de 5—100 g de probă au fost prelucrate conform metodologiilor generale preconizate de Jacob (6) și Monarca (8, 9), modificate și adaptate de la caz la caz. S-au preparat soluții (vaselină, ulei de parafină și naftalen cu hexan, pix cadi și trioresol cu etanol, ichtiol și tumenol cu apă distilată etc.), sau suspensii extractibile cu amestecuri de solvenți. Extractele au fost cromatografiate pe coloană de Kieselgel 60 Merck (70—230 mesh), fiind colectată fracțiunea eluată cu benzen, care conține combinațiile aromatice. A urmat purificarea fracțiunii obținute prin cromatografie pe strat subțire de silicagel repetată de două ori (sistemul de solvenți : benzen-ciclohexan 1,5:1) și dizolvarea cu ciclohexan al B/a/P din spotul raclat. Determinarea concentrației de B/a/P a fost efectuată cu ajutorul unui spectrofluorimetru SPF-500 Aminco la Institutul de virusologie „Ștefan Nicolau" București.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

După cromatografierea extractelor pe strat subțire, prin iradiere cu lumină UV (254 nm) în fiecare caz s-a observat prezența unor zone cu fluorescență intensă, ceea ce denotă prezența HPA. Nu toate probele au prezentat spoturi situate la R_f-ul B/a/P, dar existența în toate cele 19 probe a unor combinații policiclice este evidentă.

În substanțele medicamentoase studiate au fost găsite cantități de B/a/P între 0,9 (tricrezol) și 11,6 ng/g (tumenol). Aceste concentrații sînt mai mici decît cele publicate de alți autori, și anume 1,3 ng/g la vaselină față de 0,9—8,2 ng/g, respectiv 1,5 ng/g la uleiul de parafină față de 3,1—8,6 ng/g (9). Pix liquida nu conține B/a/P decelabil prin metoda aplicată, în schimb cantitatea cea mai mare a fost determinată de ichtiol (tabelul I).

Tabelul I

Cele 4 preparate cu conținut de ichtiol

(formulele I—IV) au fost următoarele :

I. Ichtiol	10,0 g
vaselină albă	90,0 g

II.	Ichtiol	1,0 g
	Colargol	**1,0 g**
	Clortestosteron tabl.	X
	Superprednol tabl.	X
	Unguent simplu	100,0 g
III.	Ichtiol	0,15 g
	Aminofenazonă	0,30 g
	Anestezină	0,25 g
	Papaverină	0,04 g
	Unt de cacao	q.s. pentru un sup.
IV.	Ichtiol	10,0 g
	Talc	90,0 g

Unguentul cu 10% ichtiol a avut un conținut de 20,21 ng/g B/a/P, ceea ce reprezintă o diluție aproape proporțională a concentrației acestei im-

Tabelul I

Nr. crt.	Substanța medicamentoasă și metoda de obținere după farmacopeea română	Conținutul de benz/a/piren (ng/g)
1	Vaselinum album (F.R.IX)—amestec semisolid de hidrocarburi saturate obținute din petrol, purificate și înălbite	1,3
2	Paraffinum liquidum (F.R.IX)—amestec de hidrocarburi saturate lichide, obținut la distilarea petrolului	1,5
3	Pix cadi (F.R.IX)—gudron obținut prin distilarea uscată ale părților lemnoase ale arbustului Juniperus oxycedrus L	3,7
4	Ichthammolum (F.R.IX)—obținut prin distilarea uscată a gudroanelor din șisturi bituminoase, sulfonate și neutralizate cu amoniac	128,9
5	Pix liquida (F.R.VIII)—gudron obținut prin distilarea uscată a lemnului unor specii de Pinus	ND
6	Tricresolum (F.R.VII)—amestec de crezoli, obținut din gudron de huilă	0,9
7	Tumenol	11,6
8	Naftalan	4,7

Notă: ND = nedetectabil

purități din substanța activă. În celelalte 3 cazuri nu s-a găsit B/a/P, deci se pare că prezintă risc formele farmaceutice care conțin cel puțin 10% ichtiol, deși talcul ichtiolat a fost lipsit de acest HPA.

Au fost analizate și 2 preparate cu conținut de Pix liquida, din care nu am reușit să decelăm B/a/P :

V.	Pix liquida	30,0 g
	Pp. alb de mercur	10,0 g
	Acid salicilic	10,0 g
	Superprednol tabl.	X
	Vaselină albă	100,0 g
VI.	Pix liquida	20,0 g
	Pasta zinci	80,0 g

Situația este explicabilă prin faptul că nici gudronul nu a conținut B/a/P (vezi tabelul I).

Un unguent cu tumenol mai des utilizat a fost și el lipsit de B/a/P, deși substanța ca atare a avut o concentrație de 11,6 ng/g în această impuritate :

VII.	Tumizon ung.	tub. I
	Negamicină	1,0 g
	Bază de unguent cu alcool cetilic și cetilsulfat de Na ad	100,0 g

Explicația constă în faptul că s-a produs o diluare avansată a impurității, și baza de unguent fără hidrocarburi saturate nu a contribuit la creșterea cantității acesteia.

Cu totul altfel se prezintă situația în cazul preparatelor cu conținut de Pix cadi :

VIII.	Pix cadi	3,0 g
	Fenol	0,5 g
	Mixtură de bentonită	200,0 g
IX.	Pix cadi	3,0 g
	Acid boric	3,0 g
	Acid salicilic	3,0 g
	Superprednol tabl.	X
	Vaselină albă	100,0 g

Acestea au conținut 27,1 ng/g (formula VIII), respectiv 23,6 ng/g (formula IX) de B/a/P, adică de aproximativ 6—7 ori mai mult decît gudronul ca atare. Singura explicație posibilă ar fi dată de decurgerea unor reacții chimice prin interacțiunea ingredienților prezenți, din care ia naștere B/a/P.

Cele două unguente studiate, preparate de industria de medicamente (Locacorten tar și Tumizon) nu conțin B/a/P.

Datorită faptului că toate probele analizate conțin HPA, absența din unele dintre ele a B/a/P nu înseamnă o inofensivitate certă din punctul de vedere al eventualului efect cancerigen. Aprecierea cantității pătrunse în organism pe cale cutanată sau prin mucoase ar putea fi făcută numai de la caz la caz, luînd în considerație atît doza aplicată, cît și durata tratamentului, iar evaluarea riscului ar fi posibilă numai prin studii epidemiologice longitudinale. Cert este că utilizarea în practica medicală (și în cosmetică) a gudroanelor, a hidrocarburilor saturate, precum și a altor substanțe farmaceutice cu conținut de HPA necesită investigarea mai extinsă a problemei, deoarece informațiile în acest sens sînt mult mai puțin numeroase decît în cazul expunerilor din mediul înconjurător, acestea din urmă de multe ori fiind de intensitate mai redusă (8, 9).

CONCLUZII

1. Toate probele conțin HPA (detecție în UV pe cromatograme), chiar dacă B/a/P nu este prezent în toate cazurile.

2. Concentrația găsită de B/a/P în general a fost de ordinul ng/g (excepție : ichtiol), din Pix liquida și din 8 forme farmaceutice nu s-a decelat B/a/P.

3. Cantitatea de B/a/P din preparate este mai mică față de substanță (de ex. ichtiol, tumenol), sau mai mare, datorită unor probabile interacțiuni chimice (de ex. Pix cadi).

4. Cantităţile determinate de B/a/P sînt relativ mici, dar datorită resorbabilităţii uşoare şi datorită efectului cancerigen ar fi necesară :

I. Purificarea avansată a substanţelor folosite în practica curentă (Vaselinum album, paraffinum liquidum, etc.).

II. Restrîngerea utilizării preparatelor farmaceutice cu conţinut de gudroane şi alte substanţe medicamentoase înrudite cu conţinut de HPA, numai la cazurile de strictă necesitate (atenţie specială la ichtiol).

III. Introducerea unor criterii de puritate în F. R., privind conţinutul de HPA al substanţelor oficinale (de ex. spectrofotometrie în UV).

IV. Înlocuirea bazelor de unguent din hidrocarburi saturate cu altele fără conţinut de HPA.

BIBLIOGRAFIE

1. BOYD J. T., DOLL R. — *Brit. J. Cancer*, 1954, 8, 231.
2. * * * — Farmacopeea Română, Edit. Medicală, Bucureşti, ediţia a VII-a.
3. * * * — Farmacopeea Română, Edit. Medicală, Bucureşti, ediţia a VIII-a.
4. * * * — Farmacopeea Română, Edit. Medicală, Bucureşti, ediţia a IX-a.
5. HUEPER W. C. In : Recent results in cancer research, Vol. 3, Part C, Springer Verlag, Berlin, 1966.
6. JACOB J., GRIMMER G. — In : Analysis of PAH in environmental samples, I.A.C. (Editions) Lyon, 1979, p. 79—89.
7. MOHAY J., GOTZ M., MOHAY J. — *Acta pharm. hung.*, 1971, 41, 20.
8. MONARCA S. — *Sci. Total Environ*, 1980, 14, 233.
9. MONARCA S., FAGIOLI F., MOROZZI G. — *Sci total Environ*, 1981, 17, 83.
10. PHILLIPS D. H. — Nature, 1983, 303, 486.

Articol intrat în redacţie la 12.IX.1984

Indicele de clasificare : 547.814.5:615.7

SUMMARY

F. Fabian, Maria Polinicencu — STUDY ON THE CONTENT IN AROMATIC POLYCYCLICAL HYDROCARBONS OF SOME MEDICAMENTOUS SUBSTANCES AND MAGISTERIES

Aromatic polycyclical hydrocarbons (APH) that result from the pyrolytic transformation of organic matter, are as a rule present in significant amounts in tars and various pretroleum products. In view of the possible carcinogen risk and the fact that the Romanian Pharmacopeia (Rom. Pharm.) IX ed., does not establish purity conditions, the authors proposed to determine the level of henz/a/pyrene (B/a/P) in various officinal substances (*Pix cadi, Ichthammolum, Vaselinum album, Paraffinum liquidum* in Rom. Pharm. IX ed, and *Pix liquida* in Rom. Pharm. VIII ed.) in products currently used in practice (Tumenol, Naphthalan), and in industry (Locacorten Tar, Tumizon), Certain pharmaceutical forms containing these ingredients were likewise studied.

The samples were extracted with organic solvents and purification was done by fluid-fluid distribution and chromatography respectively. Quantitative analysis was performed in an SPF-500 Aminco spectrophotometer.

The B/a/P amounts found were of the order ng/g, the highest concentration being detected in ichthyol and *Pix cadi* products. Consequently, the authors propose the introduction of purity criteria in the Rom. Pharm. concerning APH content and the restricted prescription of pharmaceutical forms containing tars and hydrocarbons to absolute requirements.

РЕЗЮМЕ

Ф. Фабиан, Мария Полиниченку — ИССЛЕДОВАНИЕ ПО СОДЕРЖАНИЮ АРОМАТИЧЕСКИХ ПОЛИЦИКЛИЧНЫХ ГИДРОКАРБУР НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И НЕКОТОРЫХ МАГИСТРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Ароматические полицикличные гидрокарбуры (АПГ) возраженные пиролитическим преобразованием органических веществ, обычно существуют значительными количествами в гудронах и разных нефтяных изделиях. Имея ввиду возможный кан-

церигенный риск, а также и то что, Румынская фармокопея IX выпуск, переглементирует условия чистоты в этом направлении, мы предложили следить за уровнем концентрации бенз/а/пирен (B/a/P) в ряде официальных веществ (Писк кади, Румынская Фармакопея IX выпуск, *Писк Ликида*, Румынская фармакпея, VIII выпуск, *Ихтаммолум*, Румынская Фармакопея IX выпуск, *Вазелинум албум*, Румынская фармакопея IX выпуск, *Парафинум ликидум*, Румынская фармакопея IX выпуск и т.д.) в обычно применяемых в практике веществ (туменол, нафталан) и промышленных препаратов (Локакортен Тар, Тумизон). Исследовались и фармокологические формы, содержащие упомянутые ингредиенты.

Пробы извлеклись органическими растворителями, отчиска ссуществляется распределением жидкость-жидкость, соответственно хроматографией. Количественный анализ осуществился спектрофлуориметрически на аппарате СПФ-500 Аминко.

Найденные количества Б/а/П являются порядка нг/г, наибольшая концентрация определяясь в ихтиоле и в препаратах Пикс кади. В следствии предлогается введение некоторых критерии чистоты в Румынской Фармакопеи относительно содержанию АПГ и сокращение употребления фармакологических форм с гудронами и насыщенными гидрокарбурами, только при случае строгой необходимости.

Cercetări în vederea introducerii sulfului muiabil în tehnica farmaceutică (Nota I)

Aneta Verbuță, I. Mindreci, Irina Capșa, P. Gherasim, Iudith Iancu

Facultatea de Farmacie, Iași

Sulful, ca medicament utilizat în dermatofarmacie, deși este cunoscut de peste un secol [a fost înscris și în prima Farmacopee Română (1)], cercetări recente (2) prezintă mecanisme intracelulare de acțiune privind efectul cheratolitic și cel cheratoplastic.

Sortul de sulf pe care-l propunem de a fi utilizat de tehnica farmaceutică este cel micronizat, cu mărimea particulei cuprinsă între 1—20 microni, care-i conferă hidrofilie, adezivitate remarcabilă, premize pentru o bună biodisponibilitate. Produsul se fabrică pe scară industrială și deține calități de produs chimic recunoscut.

Toleranța biologică locală a fost testată sub forma de unguent și a fost raportată (3) ca fiind foarte bună, chiar și prin aplicație pe pielea sugarilor.

În contextul celor arătate, am urmărit să comparăm comportarea fizico-chimică și antifungică a unor formule de pulberi ce conțin sulf muiabil, față de cele ce conțin sulf precipitat.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am elaborat 14 formule de pulberi cu cantități variabile de sulf muiabil (tabelul I) sau sulf precipitat pe care le-am analizat comparativ în vederea aprecierii noului sortiment de sulf.

Pulberile compuse s-au adus la gradul de finețe al sitei cu diametrul ochiului egal cu 60 microni. Ambalarea s-a făcut în cutii de amnioplast.

Calitatea pulberilor a fost analizată microbiologic și granulometric.

Pentru evaluarea activității antimicotice, am folosit metoda microbiologică difuzimetrică pe mediul Sabourand, aducînd în cilindri inoxidabili cîte 0,05 g pulbere din fiecare probă. Agentul micogen însămînțat pe mediu, a fost *Candida albicans*, izolat în Clinica Dermatologică Iași, de la un caz de candidoză interdigitalică.

Capacitatea de adeziune a pulberii dă indicații orientative asupra adezivității cutanate și, implicit, asupra eficienței terapeutice.

Am evaluat această proprietate fizică prin cîntărirea pulberii reținute de o hîrtie de filtru tip Filtrak cu porozitate standard 390 nach T.G.L. 9935 (D.D.R.). Pe rondelele de hîrtie cu aceeași greutate și

suprafață de 1 cm^2 s-a aplicat din probele de pulberi cîte 0,4600 în strat uniform. După 5 min. excesul de pulbere de pe hîrtie s-a îndepărtat prin răsturnarea atentă a hîrtiei de filtru (în același mod pentru toate probele) și s-a recîntărit hîrtia. Diferența dintre cele două cîntăriri reprezintă cantitatea de pulbere aderată și reținută prin adezivitate, la care concură și alte proprietăți fizice de suprafață ale pulberii.

Tabelul I

Formulele de pudre cu sulf experimentate

Nr. formulei / Ingredientul (g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Sulf pp		100		20		20		20		5		10		10
Sulf micronizat	100		20		20		20		5		10		10	
Talc			80	80					87	87	88,5	88,5		
Amidon					80	80	77	77					88,5	88,5
Sulfat de zinc $7H_2O$							1	1						
Sulfat de cupru $5H_2O$							2	2						
Acid boric									7	7				
Acid salicilic									1	1				
Efizol											0,5	0,5	0,5	0,5
Lauril sulfat de sodiu											1	1	1	1

Mărimea particulei a fost determinată microscopic, aplicînd indicațiile F.R. IX (4) în ceea ce privește modul de calcul în determinarea dimensiunilor medii.

Preparatul microscopic s-a făcut prin dispersarea pulberii în ulei de parafină, evitîndu-se astfel aglomerările de particule.

Tehnica de lucru a fost următoarea : s-a folosit un microscop la care etalonarea micrometrului obiectiv trebuie să fie făcută pentru fiecare obiectiv al microscopului. Am pus în axa optică obiectivul ales și am așezat micrometrul obiectiv pe platina microscopului. Se introduce ocularul micrometru în tub. În cîmpul vizual, în acest moment, se văd simultan cele două diviziuni : cea a micrometrului obiectiv și cea a ocularului. Prin rotirea ocularului, se aduce diviziunea sa în așa fel încît să fie paralelă cu cea a micrometrului obiectiv. Se constată, de exemplu, că X diviziuni ale ocularului acoperă Y diviziuni ale obiectivului și

cunoscînd că valoarea unei diviziuni a micrometrului obiectiv este de 0,01 mm, se deduce că o diviziune a ocularului va avea :

X div. ocular ..... Y div. obiectiv × 0,01 mm

1 div. ocular ..... Z

$$Z = \frac{Y \times 0{,}01 \text{ mm}}{X}$$

Pentru determinarea mărimii particulelor, se înlocuieşte lama micrometrică a obiectivului cu o lamă pe care se aplică preparatul.

În general, se măsoară particulele aflate într-un cîmp microscopic, iar pentru medie, particulele din mai multe cîmpuri microscopice. Se aduce particula de măsurat sub scara micrometrică, apoi se roteşte scara pînă ce se suprapune exact peste lungimea particulei (D_M); la fel se procedează şi pentru lăţimea particulei (D_m). Cunoscînd valoarea unei diviziuni a micrometrului obiectiv şi cîte diviziuni ale acestuia ocupă particula, se poate afla mărimea particulei, înmulţind valoarea unei diviziuni a micrometrului obiectiv cu cîte diviziuni ale acestuia ocupă particula.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Sulful ca atare, sortul precipitat, cît şi muiabil, îşi exercită acelaşi slab efect antimicotic (tabelul II).

Comportare similară se manifestă la cele două sorturi de sulf şi la asocierea cu talc, cînd are loc anularea efectului antimicotic.

Tabelul II

Activitatea antifungică a pulberilor cu sulf faţă de Candida albicans

Nr. formulei conf. tab. I	Zonă de inhibiţie (mm)	
	după preparare	după 90 de zile
1	15	15
2	15	15
3	—	—
4	—	—
5	21	21
6	—	—
7	35	35
8	34	34
9	23	23
10	20	21
11	18	18
12	19	19
13	15	14
14	2	21

Efectul antimicotic al sulfului micronizat se manifestă net în prezența amidonului.

Adaosul de sulfat de cupru și sulfat de zinc, deși sînt în proporții reduse, de 2%, respectiv 1%, amplifică semnificativ efectul antimicotic al sulfului, astfel încît față de activitatea medie a formulelor analizate este mai mare cu aproximativ 75%. De remarcat că în aceste formule nu sînt diferențieri notabile între cele două sorturi de sulf.

O activitate antimicotică marcantă se înregistrează și la formulele cu sulf și adaos de acid salicilic și acid boric, diluate cu talc. În acest caz apare o diferențiere între activitatea antimicotică a celor două sorturi de sulf : formula cu sulf micronizat are o activitate mai mare față de cea cu sulf precipitat.

Sulful micronizat în asociere cu efizol și laurilsulfat de sodiu diluat cu talc sau amidon, manifestă activitate antimicotică satisfăcătoare. Același lucru se petrece și la sulful precipitat, însă numai la diluarea cu amidon.

Analizînd rezultatele microbiologice în timp, se observă că activitatea antifungică a unor preparate sau lipsa de activitate a altor preparate se menține în aceleași condiții și după 3 luni de conservare.

Măsurătorile privind mărimea particulelor la pulberile antimicotice sînt prezentate în tabelul III.

Tabelul III

Măsurători privind mărimea particulei la pulberi antimicotice cu sulf (mm)

Nr. formulei conf. tab. I	După preparare		După 90 zile	
	D_M^-	D_m^-	D_M^-	D_m^-
1	0,02005	0,01987	0,02007	0,0989
2	0,02477	0,02030	0,02479	0,02033
3	0,02556	0,02400	0,02560	0,02440
4	0,02755	0,02515	0,02759	0,02520
5	0,02850	0,02650	0,02854	0,02530
6	0,02900	0,02690	0,02904	0,02693
7	0,02911	0,01988	0,02920	0,01997
8	0,03190	0,02485	0,03197	0,02490
9	0,02153	0,01907	0,02455	0,01909
10	0,02500	0,01912	0,02503	0,01914
11	0,02400	0,020'0	0,02404	0,02013
12	0,02470	0,02059	0,02473	0,02061
13	0,02556	0,01880	0,02559	0,01932
14	0,02557	0,01999	0,02558	0,02000

D_M^- = diametru mediu maxim

D_m^- = diametrul mediu minim

Tabelul IV

Adezivitatea pulberilor antimicotice cu sulf. față de hîrtie de filtru tip Filtrak standard 390 mach TGL 9935 (g)

Nr. formulei conf. tab. I	Nr. determinărilor	După preparare	Nr. determinărilor	După 90 de zile
1	2	3	4	5
1	1	0,0205	1	0,0204
	2	0,0208	2	0,0207
	3	0,0206	3	0,0206
	m	0,0206	m	0,0205
2	1	0,0225	1	0,0224
	2	0,0228	2	0,0226
	3	0,0226	3	0,0226
	m	0,0226	m	0,0225
3	1	0,0151	1	0,0149
	2	0,0152	2	0,0150
	3	0,0142	3	0,0141
	m	0,0148	m	0,0146
4	1	0,0232	1	0,0230
	2	0,0230	2	0,0229
	3	0,0228	3	0,0227
	m	0,0230	m	0,0228
5	1	0,0116	1	0,0116
	2	0,0117	2	0,0115
	3	0,0120	3	0,0117
	m	0,0118	m	0,0116
6	1	0,0138	1	0,0134
	2	0,0135	2	0,0133
	3	0,0137	3	0,0134
	m	0,0136	m	0,0133
7	1	0,0040	1	0,0039
	2	0,0041	2	0,0040
	3	0,0042	3	0,0041
	m	0,0041	m	0,0040
8	1	0,0129	1	0,0128
	2	0,0131	2	0,0129
	3	0,0125	3	0,0124
	m	0,0128	m	0,0127
9	1	0,0091	1	0,0090
	2	0,0093	2	0,0091
	3	0,0093	3	0,0092
	m	0,0092	m	0,0091
10	1	0,0029	1	0,0028
	2	0,0031	2	0,0030
	3	0,0033	3	0,0030
	m	0,0031	m	0,0029
11	1	0,0269	1	0,0265
	2	0,0268	2	0,0266
	3	0,0266	3	0,0265
	m	0,0267	m	0,0265
12	1	0,0148	1	0,0145
	2	0,0149	2	0,0146
	3	0,0146	3	0,0145
	m	0,0147	m	0,0145
13	1	0,0236	1	0,0234
	2	0,0235	2	0,0233
	3	0,0236	3	0,0234
	m	0,0235	m	0,0233
14	1	0,0072	1	0,0071
	2	0,0070	2	0,0070
	3	0,0071	3	0,0070
	m	0,0071	m	0,0070

m = media determinărilor

Din analiza acestui tabel, se constată că toate pulberile analizate au particule cu dimensiuni foarte apropiate, variind în limite restrînse de 18—31 microni.

Prin conservare timp de 3 luni, valorile acestui parametru nu se modifică la sulful ca atare, precipitat sau micronizat, precum și la formulele cu efizol și laurilsulfat de sodiu, diluate cu talc sau cu amidon. Se înregistrează creșteri ușoare la probele ce conțin sulfat de cupru și sulfat de zinc.

Valorile privind adezivitatea pulberilor cu sulf sînt prezentate în tabelul IV.

La nivelul fiecărei probe, în cadrul celor 3 determinări, atît după preparare, cît și după 3 luni, rezultatele privind capacitatea de adeziune a pudrelor sînt reproductibile. Acest fapt confirmă eficiența metodei de lucru.

Din analiza capacității de adeziune a pulberilor cu sulf, se constată că sulful ca atare, precipitat sau micronizat, are o mare capacitate de adeziune ; valorile sînt ușor crescute la sulful micronizat.

Diluarea cu talc a pudrelor imprimă acestora o capacitate de adeziune crescută, comparativ cu pudrele diluate cu amidon. Astfel, formulele 3 și 4 dau valori mai mari ale adezivității, comparativ cu formulele 5 și 6. Se constată această influență și la formulele 11 și 12, față de formulele 13 și 14.

De semnalat este faptul că pudrele cu sulf muiabil din formulele 9, 11, 13 dau valori ale adezivității semnificativ crescute, față de pudrele cu aceleași ingrediente și cu sulf precipitat (formulele 10, 12 și 14).

CONCLUZII

Atît sulful precipitat, cît și cel micronizat, în asociere cu sulful de cupru și sulfat de zinc au o activitate antimicotică majoră, care se menține prin conservare. O activitate antimicotică medie se înregistrează și la formulele ce conțin, pe lîngă sulf, acid boric și acid salicilic, sau efizol și laurilsulfat de sodiu. Diluarea cu amidon a pulberilor este favorabilă efectului antimicotic, spre deosebire de diluarea cu talc.

Dimensiunea redusă a particulelor, 18—31 microni, atestă calitatea de pudră la toate formulele analizate. Prin conservare, nu se înregistrează modificări semnificative la acest parametru.

În scopul aprecierii adezivității, am elaborat o metodă de lucru proprie, care s-a dovedit a fi aptă, cu rezultate reproductibile. Toate pudrele cu sulf au o adezivitate apreciabilă ; valori mai crescute se înscriu la sulful micronizat, în comparație cu sulful precipitat.

BIBLIOGRAFIE

1. PERCEK ARCADIE — Mundus medicamenti, Editura Medicală, București, 1981, p. 201.
2. STĂNESCU V., FICA CORNELIA — Practica farmaceutică, Edit. Medicală, București, 1982, p. 81—90.
3. MUNTEANU M., VERBUȚĂ ANETA, PETRESCU ELENA — Comunicare ținută la Simpozionul de Dermatologie, Bacău, 30 sept. 1981.
4. * * * — Farmacopeea Română, Ed. a IX-a, Edit. Medicală, București, 1976, p. 575.

Articol intrat în redacție la 13.XI.1984

Indicele de clasificare : 615.777.8—017.799.5

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Общие рефераты

Г. Нуцэ — *Современные биохимические вследствия витамина А* 65

Оригинальные работы. Пробные исследования

Агнес Блажек-Бодо, Иляна Шеитан, Юдит Ежа, Илона Киш — *Потенциометрическое титрирование медикаментозных веществ в неводной среды, употребляя преобработанный платиновый электрод* 75

С.Е. Леукуца, Р. Д. Поп — *Влияние некоторых факторов формулирования на скорость развития ин витро метронидазоля в таблетках* 81

Вероника Нача — *Термическое поведение некоторых составляющих координации хидроксизина* 87

Т. Стан, Л. Армэшеску, Еуфемия Штефэнеску, Д. Бэлэлэу, Мариана Ван — *Вклады при спектрофотометрическом определении воздушного серноко кислорода* 95

Лукреция Истрэтеску Гуци — *Содержание аскорбиновой кислоты у растений* Мелофита. *Заметка* III *Содержание аскорбиновой кислоты некоторых растений порядков* Myrtales, Anacardiales, Rhamnales и Celastrales . . . 103

Лукреция Истрэтеску Гуци — *Содержание аскорбинновой кислоты в растениях ствола* Мелофита. *Замечание IV. Содержание аскорбиновой кислоты в некоторых растениях порядков* Umbellales, Rubiales, Fagales, Salicales, Juglandales, Ligustrales, Contortae 107

Лукреция Истрэтеску Гуци — *Содержание аскорбиновой кислоты у растениях ствола Мелофита. Примечание V. Содержание аскорбиновой кислоты некоторых растениях порядка Тубифлоре* 113

Ф. Фабиян, Мария Полиниченку — *Исследование по содержанию полицикличных ароматичных гидрокарбур некоторых медикаментозных веществ и некоторых магистральных препаратов* 117

Анета Вербуцэ, И. Мындреч, Ирина Капша, Г. Герасим, Юдит Янку — *Исследования введения смягчающейся серы в фармакологической техники (Примечание 1)* 123

Рефераты

Рецензии

SUMAR

Pag.

Referate generale

G. Nuță — *Implicațiile biochimice actuale ale vitaminei A* 65

Lucrări originale. Cercetări experimentale

Agnes Blaszek-Bodó, Ileana Șeitan, Judit Józsa, Ilona Kiss — *Titrarea potențiometrică a substanțelor medicamentoase în mediu neapos folosind electrod pretratat de platină* 75

S. E. Leucuța, R. D. Pop — *Influența unor factori de formulare asupra vitezei de dizolvare in vitro a metronidazolului din comprimate* . . . 81

Veronica Nacea — *Comportarea termică a unor compuși de coordinație ai hidroxizinei* 87

Ț. Stan, L. Armășescu, Eufemia Ștefănescu, D. Bălălău, Mariana Van — *Contribuții la determinarea spectrofotometrică a hidrogenului sulfurat din aer* 95

Lucreția Istrătescu Guți — *Conținutul în acid ascorbic la plantele din trunchiul Melophyta. Nota III. Conținutul în acid ascorbic la unele plante din ordinele Myrtales, Anacardiales, Rhamnales și Celastrales* . . . 103

Lucreția Istrătescu Guți — *Conținutul în acid ascorbic la plantele din trunchiul Melophyta. Nota IV. Conținutul în acid ascorbic la unele plante din ordinele Umbellales, Rubiales, Fagales, Salicales, Juglandales, Ligustrales și Contortae* 107

Lucreția Istrătescu Guți — *Conținutul în acid ascorbic la plantele din trunchiul Melophyta. Nota V. Conținutul în acid ascorbic la unele plante din ordinul Tubiflorae* 113

F. Fábián, Maria Polinicencu — *Studiu privind conținutul de hidrocarburi policiclice aromatice al unor substanțe medicamentoase și al unor preparate magistrale* 117

Aneta Verbuță, I. Mîndreci, Irina Capșa, P. Gherasim, Iudith Iancu — *Cercetări în vederea introducerii sulfului muiabil în tehnica farmaceutică (nota I)* 123

Referate

Recenzii

1986 JAN 3 0

„Cititorii din străinătate se pot abona prin ROMPRESFILATELIA sectorul Export-import presă P. O. Box Telex 10376, București, Calea Griviței nr. 64—66"

EDITURA MEDICALĂ

I. P. Informația c. 1298

41 500

Lei 10

66 E 21/59 G90898?.

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

04 R 1985 NOV 25

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

REFERALA

COLEGIUL DE REDACȚIE :

Redactor responsabil : prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct : prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție : conf. VASILICA ANTONESCU
prof. ST. TĂMĂȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FIRȘITORU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, farm. V. POPOVICI (Timișoara), conf. I. POPA, farm. NICULINA POPA, conf. E. PUȘCARU, conf. N. TUCHEL, farm. R. VASILIEV

3

IULIE — SEPTEMBRIE 1985

CONTENTS

Page

E. Grigorescu, Ursula Stănescu, Iuliana Popovici — Aspects Connected with Determination of the Extraction Output for Obtaining a Fluid *Crataegus* Extract 129

Petra Ban, Tudora Stanciu — Contributions to the Study of the Purity of Prednisolon Acetate by Thin Layer Chromatography 135

Adriana Popovici, I. Máthé, Maria Tóth — Study of the Interaction between Some Hydrosoluble Vitamins by Gel Chromatography . . . 141

Cr. Simionescu, M .I. Popa, S. Dumitriu, A. Verbuță, A. Hrișcu — Bioactive Polymers. XXXI. Investigation on the Synthesis and Evaluation of Some Quality Indices of Chloramphenicol Fixed on Biozan R. . 147

Cr. Simionescu, M. I. Popa S. Dimitriu, A. Verbuță, I. Cojocaru, A. Hrișcu — Bioactive Polymers. XXXII. Investigations with a View to Obtaining an Ophthalmic Ointment with the Prodrug Chloramphenicol-Biozan R. 153

Iuliana Popovici, Eliza Gafițeanu, Rodica Cuciureanu, V. Dorneanu, Ortansa Năstasă, Adriana Egher, Elena Acostioaie — Spectrophotometric Determination of Neomycin Sulfate in Pharmaceutical Forms . . . 161

Al. Missir, Jeana Soare, Ileana Chiriță, Ecaterina Casimate — Investigations on the Alcoxybenzoic Acid Series. Note X. The Thioureids of 2,6-Dimetoxybenzoic Acid 171

I. Máthé, V. Bota, Iulia Kovacs, Alexandrina Oșan, Sara Adam — Study of Serum Urea in Guinea Pigs Treated with Phenylbutazone, Fe^{2+} and Mg^{2+} 177

M. Tămaș — Study of Flavones in *Prunus spinosa* L. Flowers 181

Elena Lehene, Al. Mavrodin — Contribution to the Study of Sulfons Note II. Synthesis of Some New Acylhydrazones 187

Reports

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ
A SOCIETĂȚII
DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 10, Sectorul I — Telefon 13.89.73 — 14.10.71

VOLUMUL XXXIII IULIE 3 SEPTEMBRIE 1985

Aspecte legate de determinarea randamentului de extracție pentru obținerea unui extract fluid de Crataegus

Em. Grigorescu, Ursula Stănescu, Iuliana Popovici

Facultatea de farmacie, Iași

REZUMAT

Deoarece calitatea extractului fluid de Crataegus, *preparat de industria noastră de medicamente, nu este condiționată de un anumit conținut în principii active, s-a procedat la obținerea unui extract standardizat.*

Extracția materialului vegetal (flori și frunze, în proporțiile lor naturale, uscate și mărunțite la dimensiuni ale particulelor de aproximativ 1 mm s-a realizat prin procedeul în contracurent, în baterii cu 6 (șase) celule de extracție. S-a asigurat un proces de extracție dinamic.

Față de calculul teoretic, s-a determinat că practic, și în condiții de economie de timp și material, se poate proceda la un număr mai restrîns de extracții, asigurînd însă procesul dinamic de extracție și randamentele economic satisfăcătoare.

Sub denumirea de *Extractum Crataegi fluidum*, industria de medicamente prepară un extract din fructele speciilor de *Crataegus*, care se asociază, datorită actiunii de vasodilatator coronarian, bradicardizant și tonifiant al miocardului, de sedativ al sistemului nervos și hipotensor, cu tincturile de Valeriana sau Passiflora și intră în compoziția preparatelor Extraveral și Pasinal.

Extractul din fructe de păducel se obține după o tehnologie realizată de industria de medicamente, dar calitatea sa nu este condiționată de un anumit conținut în principii active. Acesta a fost motivul pentru care am procedat la obținerea unui extract standardizat de păducel.

În lucrările prezentate anterior am arătat că spre deosebire de fructe, florile și frunzele prezintă un conținut crescut în principii poli-

fenolice, în schimb conține mai puține pectine și glucide, care produc dificultăți la extracție.

Pentru obținerea extractului fluid am utilizat un amestec de flori și frunze, în proporțiile lor naturale, uscate și mărunțite la dimensiuni ale particulelor de aproximativ 1 mm.

Extracția materialului vegetal s-a realizat prin procedeul în contracurent, în baterii cu 6 (șase) celule de extracție, conform următoarei scheme de lucru (fig. 1) :

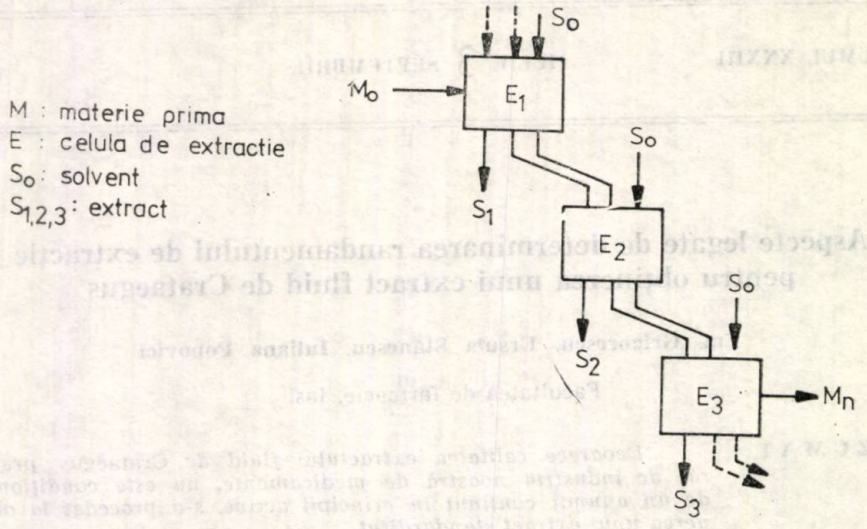


Fig. 1. — Schema unei baterii de extracție.

S-a asigurat un proces de extracție dinamic, care a fost stabilit în urma unor încercări de tatonare și care pentru fiecare din celulele de extracție se desfășoară conform schemei din fig. 2 :

Pentru realizarea procesului de extracție dinamic am recurs la agitarea fazelor, în scopul asigurării circulației solventului, pe tot timpul extracției, în și din materialul vegetal (fig. 3) :

Pentru determinarea randamentului la extracție a fost necesar să cunoaștem mai întîi gradul de încărcare în fracțiunea extractibilă a soluției care iese din instalația de extracție. Aceasta se poate calcula cu ușurință cu ajutorul relației :

$$y = \frac{1}{\frac{g_s}{x - x_{r-1}}} \text{ kg/kg}$$

$$Ş + \frac{}{g_m} \cdot \frac{}{x - x_r} \qquad (1)$$

Pe de altă parte mai era necesară cunoașterea și a numărului de tratări pentru epuizarea materialului vegetal. Pentru aceasta s-a trasat curba coeficientului de repartiție K la echilibru, precum și linia de operație. Din intersecția acestora rezultă numărul de tratări care, teoretic, epuizează materialul vegetal în substanță extractibilă (fig. 4) :

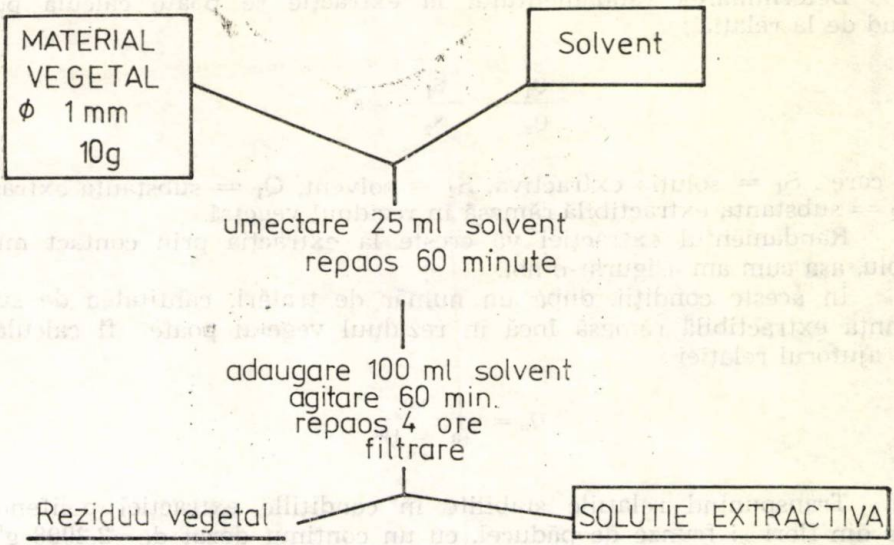


Fig. 2. — Schema extracției într-o celulă de extracție.

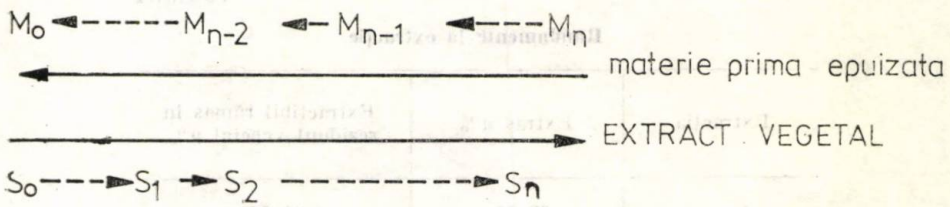


Fig. 3. — Principiul extracției în contracurent.

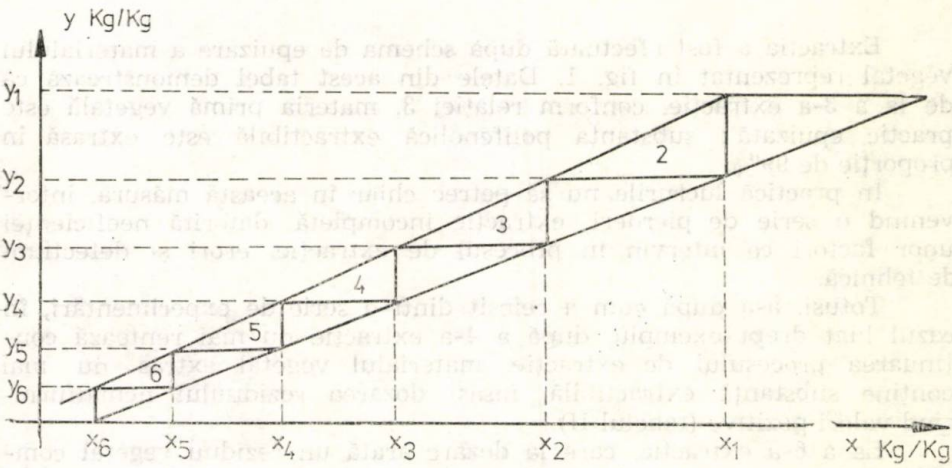


Fig. 4. — Graficul liniei de operație.

Determinarea randamentului la extracție se poate calcula pornind de la relația :

$$\frac{Q_1}{Q_2} = \frac{S_1}{S_2} = a \qquad (2)$$

în care : S_1 = soluția extractivă, S_2 = solvent, Q_1 = substanța extrasă, Q_2 = substanța extractibilă rămasă în reziduul vegetal.

Randamentul extracției va crește la extracția prin contact multiplu, așa cum am asigurat-o noi.

În aceste condiții, după un număr de tratări, cantitatea de substanță extractibilă rămasă încă în reziduul vegetal poate fi calculată cu ajutorul relației :

$$Q_n = \frac{100}{(a + 1)^n} \qquad (3)$$

Transpunînd relațiile stabilite în condițiile extracției polifenolilor din flori și frunze de păducel, cu un conținut dozat de 2,2008 g%, randamentele teoretice la extracte vor fi :

Tabelul I

Randamente la extracție

Extracția	Extras g%	Extractibil rămas în reziduul vegetal g%
I	68,75	31,25
a II-a	90,24	9,76
a III-a	99,0292	0,9708
a IV-a	99,9905	0,0095

Extracția a fost efectuată după schema de epuizare a materialului vegetal reprezentat în fig. 1. Datele din acest tabel demonstrează că de la a 3-a extracție, conform relației 3, materia primă vegetală este practic epuizată ; substanța polifenolică extractibilă este extrasă în proporție de 99%.

În practică lucrurile nu se petrec chiar în această măsură, intervenind o serie de pierderi, extracție incompletă, datorită neeficienței unor factori ce intervin în procesul de extracție, erori și defecțiuni de tehnică.

Totuși, așa după cum a reieșit dintr-o serie de experimentări, în cazul luat drept exemplu, după a 4-a extracție nu mai rentează continuarea procesului de extracție, materialul vegetal extras nu mai conține substanță extractibilă, însăși dozarea reziduului nemaifurnizînd valori pozitive (tabelul II) :

La a 6-a extracție, care la dozare arată un reziduu vegetal complet epuizat se constată în realitate un deficit de 0,4438g%, substanță extractibilă, față de materialul vegetal sau în procente 22,18% din substanța extractibilă. Această lipsă poate fi pusă pe seama degradării compușilor polifenolici prin flobafenizare. Un argument în favoarea

ultimei afirmații constă și în faptul că între cantitatea de substanță extrasă, dozată în extract și reziduul vegetal există o diferență în plus, care presupunem că se datorește reacțiilor de degradare oxidativă a leucoantocianilor și catehinelor, prin flobafenitare. În tabelul III sînt redate aceste diferențe.

Tabelul II

Conținutul în substanță extractibilă

I	Extracția (g)					Media
	a II-a	a III-a	a IV-a	a V-a	a VI-a	
0,630	0,612	0,6000	0,642	0,648	0,690	0,6370
—	0,453	0,408	0,396	0,444	0,345	0,4092
—	—	0,279	0,270	0,258	0,258	0,2666
—	—	—	0,228	0,240	0,262	0,2433
—	—	—	—	0,150	0,150	0,1500
—	—	—	—	—	0,052	0,0520
0,630	1,065	1,287	1,536	1,740	1,757	Subst. extrasă
4,0897	3,7083	3,4954	3,4346	3,3727	3,3520	Rez. vegetal
0,6900	0,4300	0,1100	0,0870	0	0	$\times_r$
1,320	1,4950	1,3970	1,6230	1,7570	1,7570	Tot. găsit
55,70	49,83	44,88	45,54	58,39	58,96	Pierdere %

Tabelul III

Diferențele de material extractibil în funcție de numărul de extracții

N.E.	C.E.D.	R.V.	D.M.R.	D.M.D.	D.M. %
1	0,6300	4,0897	0,9103	0,2803	—44,05
2	1,0650	3,7083	1,2917	0,2267	—21,8
3	1,2870	3,4954	1,5046	0,2176	—17,5
4	1,5360	3,4346	1,5654	0,0294	— 1,7
5	1,7400	3,3727	1,6873	0,1126	+ 6,7
6	1,7570	3,3520	1,6480	0,1090	+ 6,5

N.E. = numărul extracțiilor
C.E.D. = conținut în extractibil dozat în extract g% (q_1)
R.V. = reziduu vegetal (M_r)
D.M.R. = diferența între materia primă și reziduul vegetal

$$(M - M_r) = g_d$$

D.M.D. = diferența găsită în minus la dozare ($q_d - q_1$)
D.M.% = diferența găsită în minus la dozare exprimată %.

Din datele prezentate se poate constata că diferențele de material extractibil (substanțe polifenolice), care nu apar la dozare, scad pe măsură ce extracția avansează.

Odată cu epuizarea materialului vegetal, în substanță extractibilă și diferențele de eroare scad, pentru ca după ce materialul vegetal a fost extras de 4 ori, să apară valori pozitive ale erorilor. Aceste erori pozitive s-ar putea explica, între altele, și prin limitele de sensibilitate ale metodei de dozare, în condițiile unui produs complex, așa cum este un extract vegetal.

În concluzie, față de calculul teoretic noi am determinat că practic, și în condiții de economie de timp și material, se poate proceda la un număr mai restrîns de extracții, asigurînd însă procesul dinamic de extracție și randamentul economic satisfăcător.

SUMMARY

Em. Grigorescu, Ursula Stănescu, Iuliana Popovici — ASPECTS IN THE DETERMINATION OF THE EXTRACTION YIELD FOR OBTAINING CRATAEGUS FLUID EXTRACT

As the quality of the *Crataegus* fluid extract, prepared by our drug industry, is not conditioned by a given content of active principles, the authors attempted to obtain a standard extract.

The vegetal material (flowers and leaves in their natural proportion, dried and reduced to particles approximately 1 mm in size) was extracted by the counterflow procedure in batteries with six extraction cells, achieving a dynamic extraction process.

As compared to the theoretical calculation, it is demonstrated that in practice and under conditions of economy of time and material, a restricted number of extractions may be used, giving satisfactory economic yields and a dynamic extraction process.

РЕЗЮМЕ

Ем. Григореску, Урсула Стэнеску, Юлиана Попович — СООБРАЖЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ К.П.Д. ИЗВЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПОЛУЧЕНИЯ ЖИДКОГО ЭКСТРАКТА КРАТЕГУС

Так как качество жидкого экстракта Кратегус, приготовленный нашей лекарственной промышленностью, необусловлен оссобенным содержанием активных принципов, осуществилось получение стандартного экстракта.

Извлечение растительного материала (цветки и листья, при природных соотношениях, сушенныеи измелченные до тонкости частиц приб. 1 мм, осуществился противоточным способом, в батареях 6 (шести) ячеек извлечения. Обеспечился динамический процесс извлечения.

В сравнение теоретического расчета, установилось что, практически, при условиях экономии времени и материала, можно ограничиться малым числом извлечения, однако обеспечивая динамический процесс извлечения и к.п.д. экономически удовлетворительный.

Contribuții la studiul purității acetatului de prednisolon prin cromatografie în strat subțire

Petra Ban, Teodora Stanciu

Laboratorul de Tehnică Farmaceutică II, Facultatea de Farmacie, București

REZUMAT

Cromatografia pe strat subțire adaptată de noi pentru anumite condiții de lucru, devenite „standard" am extins-o la cercetarea purității acetatului de prednisolon, adesea impurificat cu prednisolon — alcool. S-au stabilit condițiile de lucru, iar valorile R_F ale celor doi hormoni sînt net diferențiate în eluenții folosiți.

Metoda stabilită de noi este sensibilă și selectivă și ne-a permis urmărirea stabilității acetatului de prednisolon.

Numărul crescut al medicamentelor steroide și corticosteroide intrate în terapeutică în ultimii ani impune necesitatea stabilirii unei metodologii de control pentru hormonii steroizi.

— *Prednisolonum*
— *Chimie, farmacie*
— *Cromatografie în straturi subțiri*

În lucrarea de față, ne-am propus să identificăm cromatografic prednisolon-acetatul și prednisolon-alcoolul în scopul identificării urmelor de prednisolon-alcool cu care poate fi impurificat prednisolon-acetatul în procesul de sinteză. Această idee ne-a fost sugerată de o problemă strîns legată de industrie și anume de semisinteza prednisolon-acetatului pornind de la prednisolon-alcool.

Deși în procesul tehnologic se urmărește realizarea unui produs final pur, se poate întîmpla ca, la sfîrșitul procesului tehnologic, prednisolon-acetatul să mai păstreze urme din produsul de la care s-a pornit sau din produșii intermediari.

Deoarece depistarea acestor impurități este foarte greu de realizat prin alte metode, ne-am propus să identificăm cromatografic hormonii amintiți.

Cromatografia în strat subțire, metodă adaptată de noi la anumite condiții de lucru, metodă devenită standard, aplicată pe un număr mare de hormoni cu nucleu steroidic (oestrogeni, androgeni, progestativi) (vezi lucrări publicate de noi anterior), s-a dovedit și în cercetările efectuate asupra hormonilor prednisolon-acetat și prednisolon-alcool, tot atît de sensibilă, selectivă și reproductibilă.

DETERMINĂRI EXPERIMENTALE

În prima etapă a cercetărilor am urmărit cum se comportă un singur hormon steroid în cele 10 sisteme de eluenți redate în tabelul I.

Tabelul I

Sisteme de eluenți folosite în determinările experimentale

Nr. crt.	Solvenți ce alcătuiesc sistemul respectiv	Proporția
I	Cloroform	
II	Cloroform ; acetat de etil	80 : 20
III	Cloroform ; acetonă	90 : 10
IV	Cloroform ; acetonă	80 : 20
V	Ciclohexan ; cloroform ; acid acetic glacial	70 : 20 : 10
VI	Clorură de metilen ; acetonă	80 : 20
VII	Cloroform ; acid acetic glacial	90 : 10
VIII	Clorură de metilen ; acid acetic glacial	90 : 10
IX	Clorură de metilen ; acetonă	25 : 5
X	Ciclohexan ; acetat de etil ; apă	25 : 72 : 1
XI	Clorură de metilen ; acid acetic glacial ; acetonă ; ciclohexan ; cloroform	80 : 25 : 5 : 80 : 10
XII	Ino-octan (pur) ; metanol 99%	50 : 50

S-au realizat soluțiile :

1. Soluție conținînd 0,10 g prednisolon-alcool în 100 ml alcool.
2. Soluție conținînd 0,10 g prednisolon-alcool în 100 ml acetonă.
3. Soluție 0,10 g prednisolon-acetat în 100 ml alcool.

Din aceste soluții s-au luat probe de 0,1 ml corespunzătoare unui conținut în substanță activă de 100 µg și s-au cercetat prin cromatografie în strat subțire în cele 10 sisteme de eluenți.

Revelatorii folosiți, prezentați în tabelul II, ne-au permis să identificăm spoturile celor doi hormoni, astfel :

1. Acid sulfuric concentrat + 0,10 g% vanilină, reactiv proaspăt, cu care s-au pulverizat cromatoplăcile, menținute după pulverizare în etuvă la 110°, timp de 10 minute, evidențiindu-se spoturi colorate în violaceu de prednisolon-acetat și spoturi colorate în maron de prednisolon-alcool.

2. Albastrul de tetrazol, revelator extrem de sensibil față de cei doi hormoni studiați, pe care i-a colorat astfel : în albastru prednisolon-acetatul și în violaceu spotul de prednisolon-alcool.

Valorile R_F la care am migrat cei 2 hormoni în cele 10 sisteme de eluenți, sînt redate în tabelul III. În figurile 1 și 2 se poate vedea modul în care au migrat prednisolon-acetatul (fig. 1) și prednisolon-alcoolul (fig. 2).

COMENTARII

Prednisolon-alcoolul, cu care s-a preparat soluția alcoolică 0,10g%, și soluția acetonică 0,10g%, a migrat mai greu din soluția alcoolică decît din cea acetonică, deși spoturile obținute cu probe din ambele soluții au condus la spoturi bine delimitate, iar valorile R_F au fost apro-

Tabelul II

Revelatori folosiţi în determinările experimentale

Nr. crt.	Denumirea	Formula şi modul de preparare
I	Acid sulfuric concentrat + vanilină 0,1 %	Cu reactivul prospăt preparat se pulverizează cromatograme, iar acesta se menţine în etuvă la 110° timp de 5—10 min., cînd apare coloraţia caracteristică hormonului steroid respectiv.
II	Săruri de tetrazolium :	
	a) clorură de trifeniltetrazolium	a) 1. Soluţie apoasă 0,25 % clorură de trifeniltetrazolium . . . 2 vol. 2. Soluţie apoasă 10 % hidroxid de sodiu . . . . . 1 vol. Se face amestecul *ex tempore*, se pulverizează cromatograma şi spotul se colorează în roşu.
	b) albastru de tetrazolium	b) 1. Soluţie apoasă 0,5 % albastru de tetrazolium . . . . 1 vol. 2. Soluţie metanolică 10 % hidroxid de sodiu . . . . . 3 vol. Se face amestecul *ex tempore*, se pulverizează cromatograma şi spotul se colorează în albastru.
III	Acid fosforic 15—20 % în apă sau alcool etilic	Apare o fluorescenţă vizibilă în U.V. la = 360 m.
IV	Triclorură şi pentaclorură de antimoniu	Soluţie cloroformică saturată. La pulverizare apare o fluorescenţă vizibilă în U.V. la = 360 m.
V	Clorură ferică 2 % în mentol	Apare prin pulverizare o coloraţie caracteristică fiecărui hormon.
VI	Clorură ferică-ferocianură de potasiu	1. Soluţie apoasă 1 % clorură ferică . . . . . 1 vol. 2. Soluţie apoasă 1 % fericianură de potasiu . . . . . 1 vol.

piate. Din punct de vedere chimic, în structura prednisolon-alcoolului se găsesc 5 atomi de oxigen şi două duble legături conjugate, care imprimă produsului o polaritate accentuată, mai crescută faţă de a esterului sau acetatul de prednisolon.

Teoretic, valorile R_F ale prednisolon-alcoolului, din cauzele menţionate, ar trebui să fie mai mici decît ale prednisolon-acetatului. După cum se observă din tabelul III, în eluenţii I şi II, prednisolon-alcoolul nu migrează de la linia de start. În ceilalţi eluenţi, valorile R_F obţinute experimental ale prednisolon-alcoolului sînt mai mici decît ale esterului său acetat.

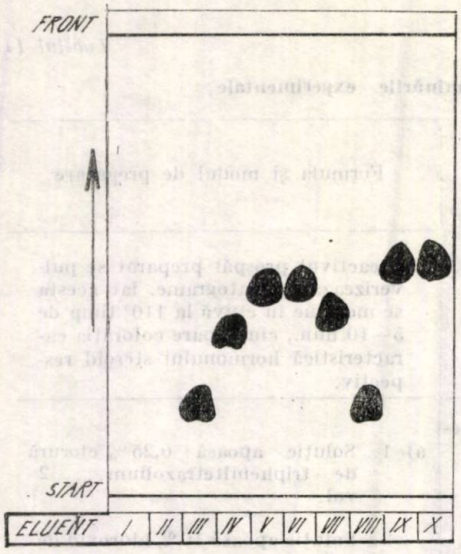


Fig. 1. — Cromatografia pe placă a acetatului de prednisolon. Reactiv : 1) Acid sulfuric concentrat cu vanilina → coloraţie violacee ; 2) Albastru de tetrazol → coloraţie albastră.

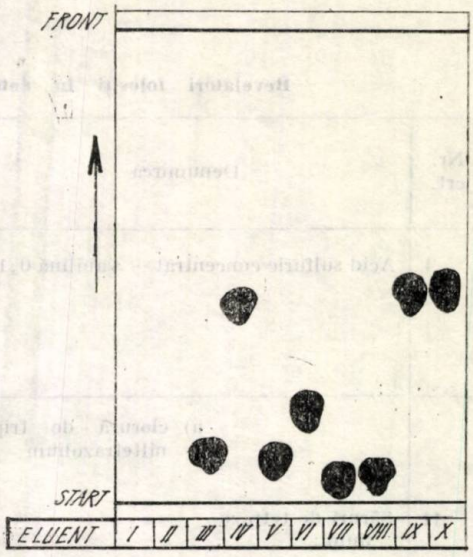


Fig. 2. — Cromatografia pe placă a prednisolon-alcoolului. Reactiv : 1) Acid sulfuric concentrat, cu vanilină → coloraţie maron ; 2) Albastru de tetrazol → coloraţie albastră.

Valorile R_F ale celor doi hormoni sînt net diferenţiate în eluenţii V, VI, VII, VIII.

Timpul de migrare a fost mai ridicat şi anume 50 min.

Studiul asupra stabilităţii hormonilor corticosteroizi s-a efectuat pe probe în flacoane de culoare închisă, la rece, la intervale de timp de 6 luni, 1 an, 2 ani, 3 ani.

Tabelul III

Hormoni corticosteroizi valori = R_F

Nr. crt.	Eluent	Prednisolon-alcool	Prednisolon-acetat
1	I	—	—
2	II	—	—
3	III	0,10	0,19
4	IV	0,41	0,35
5	V	0,07	0,45
6	VI	0,19	0,45
7	VII	0,04	0,39
8	VIII	0,04	0,20
9	IX	0,44	0,49
10	X	0,44	0,50

Studiate la intervale de timp menţionate, spoturile substanţelor cercetate nu au prezentat modificări importante, menţinîndu-se apropiate în ceea ce priveşte valorile R_F la care au migrat, forma, coloraţia şi conţinutul în substanţă activă.

CONCLUZII

— S-au stabilit condiţiile exacte de lucru pentru cele două substanţe cercetate cromatografic, în cele 10 sisteme de eluenţi, cu condiţii „standard".

— Pe durata de timp pe care s-au desfăşurat cercetările noastre experimentale, substanţele amintite s-au dovedit a fi stabile dacă se menţin condiţiile de conservare menţionate în lucrare.

BIBLIOGRAFIE

1. ABELSON D., BROOKS R. — Paper chromatography of steroidis. Cambridge University Press, Londra, 1975.
2. BOBBITT J. M. — Thin-layer chromatography. Reinhold Publishing Corp.-Chapman and Hall, Ltd., Londra, 1973.
3. BRIEVA A., MARTINEZ S. — Pharmacochemistry of steroids. spot testo and thin-layer Chromatography. 1969, *35*, 2, 259—269.
4. DRUZHIMINA K. V. — Chromatographiye separation of corticosteroids and a thin-layer of silica gel. *Vop. med. Khim.*, 1975, 4, 81—87.
5. DUTHIE A. H., SIMMONS K. R., UBREY B. R. — New thin-layer chromatographic solvent systems for separating steroid hormones. *J. Chromat.*, 1979, *44*, 1, 193—197.
6. *** — Farmacopeea română, ed. a IX-a, Ed. Medicală, Bucureşti.
7. KRITCHEVSKY D., TEPPER S. A. — Detection of steroids in thyn-layer chromatography. *J. Chromatog.*, 1978, 37, 2, 361—363.
8. MARINI G. B. — Thin-layer chromatography. Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1974.
9. STAHL E. — Dunnschicht-Chromatographie, ein laboratorium Handbuch. D. Steroide, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, p. 256—287.
10. VECSEI I., LAMMER N., STEINACKER F. — Cantitative estimation of corticosteroids by means of C_{14} blue tetrazolium. *J. Chromat.*, 1977, *26*, 2, 533—537.

Articol intrat în redacţie la 6.II.1985.

Indicele de clasificare : 615.361.453 Prednisolon — 074.584

SUMMARY

Petra Ban, Teodora Stanciu — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE PURITY OF PREDNISOLON ACETATE BY THIN LAYER CHROMATOGRAPHY

Thin layer chromatography adapted by the authors for certain working conditions that have become standard, was extended to the determination of prednisolon acetate often impure due to the presence of prenisolon-alcohol. The working conditions were established, the R_F values of the two hormones being clearly differentiated in the eluents used.

The method is sensitive and selective and permitted follow up of the stability of prednisolon acetate.

The increased number of steroid and corticosteroid drugs introduced in therapeutics during the latter years imposes a control methodology for steroid hormones.

РЕЗЮМЕ

Петра Бан, Тудора Станчу – ВКЛАДЫ В ИССЛЕДОВАНИЯ ЧИСТОГО АЦЕТАТА ПРЕДНИСОЛОНА ХРОМАТОГРАФИЕЙ В ТОНКОМ СЛОЕ

Хроматография в тонком слои адаптированная нами для определенных условий работы, становившиеся ,,стандартными'' распространенная для исследования чистоты ацетата преднисолона, часто загрязненный преднисолонон — алкоол. Определились рабочие условия, а величины $R_Ф$ обеих гормонах четко различаются в применяемых элуентах.

Установленный нами метод является чувствительным и селективным и позволил нам наблюдение устойчивости ацетата преднисолона.

Повышенное число стероидных и кортикостероидных лекарств вошедшие в терапию в последние годы определяет необходимость определения проверочной методологии для стероидных гормогах.

Studiul interacţiunii dintre unele vitamine hidrosolubile prin metoda gel-cromatografiei*

Adriana Popovici, I. Mathé, Maria Tóth

Facultatea de Farmacie, Tg. Mureş

REZUMAT

S-a utilizat metoda gel-cromatografică în scopul studierii interacţiunilor dintre vitaminele complexului B şi vitamina C, asociate în sisteme binare şi în amestec comparativ cu substanţe martor. Soluţiile de vitamine hidrosolubile (100 µg/ml—10 mg/ml) au fost trecute printr-o coloană de sephadex G—15, iar după eluare s-au determinat spectrofotometric (vitamina B_1, B_2) sau prin reacţii specifice (vitamina C cu reactivul Tillmans la 60 nm şi vitamina B_6 cu reactivul Folin-Ciocîlteu).

Metoda gel-cromatografică a permis evidenţierea interacţiunilor dintre : vitamina B_2 şi B_6, vitamina C şi B_2, vitamina C şi B_6 şi vitamina B_1 şi B_1. Metoda poate servi pentru estimarea cantitativă şi calitativă a eventualelor interacţiuni dintre componente şi poate preveni asocierile neraţionale în preformulare.

— *Vitamina B complex* — *Interacţiuni medicamentoase*
— *Vitamina C.* — *Cromografie.*

Interacţiunile fizico-chimice dintre substanţele medicamentoase influenţează fazele farmacocinetice, ca absorbţia, distribuţia şi eliminarea unui medicament în prezenţa altuia, în organism (3, 5, 11, 12). Ele pot fi unul din motivele diminuării efectului terapeutic maxim sau pot influenţa negativ stabilitatea medicamentelor, în funcţie de numeroşi factori de natură fizică, chimică sau biologică (3, 11, 12).

La realizarea unor preparate polivitaminate, în special lichide, trebuie să se ţină cont de interacţiunile care survin între unele vitamine hidrosolubile, sau între acestea şi substanţele auxiliare asociate. S-au pus în evidenţă, prin metode spectrografice (6), conductometrice (9), potenţiometrice (7, 8, 9, 10) şi polarografice (13), formarea unor complecşi moleculari între vitamine hidrosolubile, sau între acestea şi

* Comunicare prezentată la Congresul Naţional de Farmacie, Bucureşti, 1984.

edulcoranți, conservanți și stabilizanți, care însă nu afectează, după cum reiese din urmărirea disponibilității, capacitatea de cedare, datorită constantelor lor mici de formare (8, 10).

În cercetarea de față s-a abordat metoda gelfiltrării pentru urmărirea interacțiunii dintre unele vitamine hidrosolubile, în vederea utilizării ei în studiul sistemelor complexe povitaminante (2, 4, 14).

MATERIAL ȘI METODE

Pentru evidențierea interacțiunilor dintre vitaminele hidrosolubile : tiamină, piridoxină, riboflavină și acidul ascorbic prin metoda gel-cromatografiei s-a utilizat o coloană de Sephadex G—15 (Pharmacia, Uppsala), cu lungime de 10 cm, diametrul 1,48 cm și volumul total de 17 cm^3. Volumul gol al coloanei s-a determinat cu Blue Dextran (Pharmacia, Uppsala). S-au aplicat următoarele cantități pe coloană : clorhidrat de tiamină 200 µg/ml, piridoxină 100 µg/ml, iar dintre sistemele binare : 200 µg tiamină + 200 µg riboflavină/ml, 200 µg riboflavină + 10 mg acid ascorbic/ml, 200 µg riboflavină + 100 µg piridoxină/ml și 100 µg piridoxină + 10 mg acid ascorbic/ml.

Metoda cromatografică de filtrare prin gel se bazează pe separarea amestecurilor de substanțe pe baza dimensiunilor moleculare diferite, la trecerea lor peste un strat de gel. În acest scop se utilizează astăzi aproape exclusiv gelul de polidextran, produs comercializat sub denumirea de Sephadex. În timpul filtrării prin gel de Sephadex moleculele mai mari decît cei mai mari pori ai gelului nu pot pătrunde în gel și trec prin strat în faza lichidă în afara particulelor, ele fiind astfel eluate inițial. Moleculele mai mici pătrund în particulele de gel într-o măsură mai mare sau mai mică, dependent de mărimea și forma lor. Moleculele vor fi eluate în ordinea descreșterii masei moleculare.

Vitaminele au fost eluate cu apă distilată sau cu acid clorhidric 0,01 N, în funcție de stabilitatea vitaminei.

S-au colectat cîte 2 ml cu ajutorul colectorului automat, efectuîndu-se determinări cantitative cu spectrofotometrul Spekol, (R.D. Germană) și VSU-2P-Zeiss în UV și vizibil. Tiamina s-a determinat în UV la λ = 232 nm, riboflavina la λ = 444 nm acidul ascorbic cu reactivul Tillmans, iar piridoxina cu reactivul Folin-Ciocîlteu.

Pentru a caracteriza comportamentul unei substanțe prin gelcromatografie se folosesc mai mulți parametri, dintre care s-au selecționat următorii :

— volumul de eluție (V_e), care se determină din diagrama de eluție :

— V_e/V_t ;

— coeficientul de repartiție (K_{av}) între faza lichidă și faza de gel, care se calculează cu ajutorul relației :

$$K_{av} = \frac{V_e - V_o}{V_t - V_o}$$

în care :
V_e = volumul de eluție ;
V_0 = volumul gol ;
V_t = volumul total al coloanei

Valorile K_{av}, V_e, V_e/V_t sînt redate în tabelele I, II, III și IV.

Vitamina B_1 este degradată de riboflavină. Complexul format se caracterizează prin volumul de eluție ($V_0 = 30$) și $K_{av} = 2,44$ specific complexului.

Între cele două vitamine se formează un complex, de culoare galbenă, a cărui masă moleculară se situează între masele celor două vitamine (tabelul III).

Tabelul I

Vitamina	V_e ml	V_e/V_t	K_{av}	E_{232}	E_{444}	Corespunde la µg vitamine
Tiamină	26	1,53	2,00	0,73	—	200
Riboflavină	34	2,00	2,88	—	0,59	200
Sistem binar :						
tiamină +	30	1,76	2,44	0,23	—	63
riboflavină	30	1,76	2,44	—	0,375	125

Tabelul II

Vitamina	V_e ml	V_e/V_t	K_{av}	E_{444}	E_{600}	Substanța găsită
Riboflavină	34	2,00	2,88	0,59	—	200 µg
Acid ascorbic	18	1,06	1,11	—	0,025	10 µg
Sistem binar :						
Riboflavină +	24	1,41	1,77	0,245	—	166 µg
Acid ascorbic	22	1,29	1,55	—	0,004	1,6 µg

Tabelul III

Vitamina	V_e ml	V_e/V_t	K_{av}	E_{600}	E_{500}	Substanța găsită (µg)
Riboflavină	34	2,00	2,88	—	0,59	200
Piridoxină	18	1,06	1,11	0,23	—	100
Sistem binar :						
riboflavină +	30	1,76	2,44	—	0,275	46,6
piridoxină	34	2,00	2,88	0,075	—	32,5

Tabelul IV

Vitamina	V_e ml	V_e/V_t	K_{av}	E_{600}	E_{500}	Substanța regăsită
Piridoxină	18	1,06	1,11	—	0,26	100 µg
Acid ascorbic	18	1,06	1,11	0,025	—	10 µg
Sistem binar :						
piridoxină +	16	0,94	0,88	—	0,19	70 µg
acid ascorbic	22	1,29	1,55	0,020	—	8 m

Din forma curbelor de eluție, din volumele de eluție, precum și din parametrii calculați (K_{av}, V_e/V_t) se constată o deplasare a acestora în sistemele binare comparativ cu soluția ca atare.

Luînd *extincțiile corespunzătoare* volumelor de eluție ca punct de referință, *concentrațiile* corespunzătoare acestor extincții din sistemul binar sînt *micșorate* față de cantitatea vitaminelor ca atare.

Din *analiza formei curbelor*, de eluție, se constată, de asemenea, interacțiuni între vitaminele studiate. Complexul format prin interacțiuni se eluează în cazul sistemului binar format din vitamina B_1+B_2 mai repede decît vitaminele singure.

Din valorile K_{av} se relevă interacțiunea dintre vitamine și gelul de Sephadex, deoarece valorile K_{av} ale vitaminelor ca atare sînt peste 1.

Toate aceste date experimentale pun în evidență interacțiunile manifestate prin formarea unor complecși moleculari. Aceste date concordă cu datele din literatură (6—10, 13, 14).

CONCLUZII

— Prin metoda gel-filtrării s-au pus în evidență interacțiunile dintre diferite sisteme binare ale vitaminelor hidrosolubile.

— Se constată interacțiuni în sistemele : riboflavină + piridoxină ; acid ascorbic + riboflavină ; acid ascorbic + piridoxină ; tiamină + riboflavină.

— Metoda poate servi la prevenirea unor asocieri nerațională între vitaminele utilizate în preparate farmaceutice.

BIBLIOGRAFIE

1. BALCESCU C., STERESCU M. — Metode spectrofotometrice de absorbție aplicate la controlul medicamentelor. Ed. Medicală, București, 1975.
2. KREMMER T., BOROSS L. — Gélkromatográfia, Műszaki Könyvkiadó Budapesta, 1974.
3. LEUCUȚA S. — Introducere în biofarmacie. Editura „Dacia", Cluj-Napoca, 1975.
4. MATHÉ I. — Teză de doctorat, I.M.F. Tg. Mureș, 1975.
5. MEZEY G., MORVCAY J. — Gyógyszerkölcsönhatások. Medicina Egeszegugyi Konivkiado, Budapesta, 1979.
6. PAPP I., POPOVICI ADRIANA, ROGOȘCA MARIA, ARON ANA — *Rev. med.*, 1977, XXII, 2, 168—170.
7. POPOVICI ADRIANA și colab. — Studii în vederea condiționării unor preparate de uz pediatric. Comunicare la Simpozionul de la Timișoara, 1978.
8. POPOVICI ADRIANA și colab. — Noi preparate polivitaminate lichide pentru uz pediatric. Comunicare la al VII-lea Congres Național de Farmacie, oct 1979, București.
9. RISTEA I. — Probleme privind interacțiunea dintre tiamină și acidul ascorbic. Comunicare la U.S.S.M., Secția de Farmacie, Filiala Tg. Mureș, 1976.
10. RISTEA I., POPOVICI ADRIANA, DUDUTZ GY. — *Rev. Med.*, 1977, XXII, 2, 127—131.
11. RITSCHELL W. A. — Angewandte Biopharmazie. Wissenschaftliche Verlags Gesellschaft Grub., Stuttgart, 1980.
12. STĂNESCU V., SAVOPOL E. — Incompatibilități medicamentoase. Ed. Medicală, București, 1980.
13. TÖKES B., SUCIU GABRIELA — Unele aspecte ale cercetării interacțiunilor între vitamine prin metoda polarografică. Comunicare la Simpozionul „Interacțiuni medicamentoase", Cluj-Napoca, 1976.
14. TÓTH MARIA — Lucrare de diplomă, I.M.F. Tg. Mureș, 1979.

Articol intrat în redacție la 25.II.1985.

Indicele de clasificare : 615.356 B complex—015.2:615.356C

SUMMARY

Adriana Popovici, I. Máthé, Maria Tóth — STUDY OF THE INTERACTION BETWEEN SOME HYDROSOLUBLE VITAMINS BY GEL CHROMATOGRAPHY

The interaction between the vitamins of the B complex and C vitamin, combined in binary systems and in mixture was studied comparatively with a control substance by gel chromatography. The hydrosoluble vitamin solutions (100 g/ml--10mg/ml) were passed through a Sephadex G-15 column and after elution were determined spectrophotometrically (vitamin B_1, B_2) or by specific reactions (vitamin C with Tillmans reagent at 30 nm and vitamin B_6 with the Folin-Ciocîlteu reagent).

The gel-chromatographic method furnished evidence of the interaction between vitamin B_2 and B_6, vitamin C and B_2, vitamin C and B_6, vitamin B_1 and B_2. The method may serve for quantitative and qualitative estimation of the eventual interaction between components and may prevent irrational associations in the preformulation.

РЕЗЮМЕ

Адриана Попович, И. Мате, Мария Тот — ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ НЕКОТОРЫМИ ГИДРОРАСТВОРИТЕЛЬНЫМИ ВИТАМИНАМИ СПОСОБОМ ГЕЛ-ХРОМАТОГРАФИИ

Применился способ гел-хроматографии для исследования взаимодействия между витаминами комплекса Б и витамином С, асоциированные в двойных системах и в смеси, в сравнении с веществами-свидетель. Растворы гидрорастворимых витами (100 гр/мл-10мг/мо) провелись по колоны сефадекс Г15, а после елуации спектрофотометрически определились (витамин $Б_1$, $Б_2$) или специфичными реакциями (витамин С реактивом Тиллманса на 60 нм и витамин $Б_6$ реактивом Фолин-Чокылтеу).

Гел-хроматографический способ позволил выявление взаимосвязей между: витамином $Б_2$ и $Б_6$, витамином С и $Б_2$, витамином С и $Б_6$ и витамином $Б_1$ и $Б_2$. Метод может служить для определения качества и количества эвентуальных взаимосвязей между составляющими и может предотвратить нерациональные асоциации в предформулировки.

RECENZIE

„METHODS OF PROTEIN ANALYSIS"

(Metode de analiză a proteinei)

sub. red. **I. Kerese**

Akadémiai Kiadó, Budapesta, 1984, 371 pag.

Lucrarea cu titlul de mai sus, constituită din 7 capitole, elaborată de 5 autori, cuprinde metode și tehnici pentru analiza proteinelor și a aminoacizilor.

În capitolul I sînt prezentate aspecte și generalități asupra cercetării proteinelor. Sînt expuse (cap. 2) metodele generale de laborator, incluzînd prepararea materialului de examinat, separarea proteinelor, ca și metode de determinare chimică și fizico-chimică. Se insistă (cap. 3) asupra metodelor electroforetice, analitice și preparative, evaluării electroforegramelor, separării fracțiunilor, ca și a diverselor aplicații. Capitolul 4 se referă la metodele cromatografice pe coloana, schimbul ionic pe coloană, aplicații ale deplasamentului amfolitic și aplicații ale înteracțiunii hidrofobice în analiza proteinelor. În continuare (cap. 5) este prezentată cromatografia în strat subțire a proteinelor, peptidelor și aminoacizilor. După prezentarea principiilor de bază se dau exemple de sepa-

rări pe diverse suporturi. O atenție deosebită este acordată electrocromatografiei și reacțiilor de detectare a peptidelor, ca și determinării cantitative a aminoacizilor. În capitolul 6 se prezintă de asemenea cromatografia în gel, filtrarea prin gel și metode apropiate. Este prezentat echipamentul necesar, tipuri de gel, metodologia separării de peptide și aminoacizi, ca și cromatografia pe strat subțire de gel. Ultimul capitol (cap. 7) se referă la procedee experimentale ; determinarea conținutului de azot, determinări fotometrice, electroforetice, imunoelectroforeza și alte metode.

Fiecare capitol se încheie cu bibliografia, care, alături de experiența autorilor, a servit la elaborarea materialului. Cartea se încheie cu un index de subiecte.

Prin modul de prezentare, prin ilustrarea materialului cu figuri, tabele, diagrame și diverse aplicații practice, lucrarea este de mare utilitate celor care lucrează în domeniul proteinelor. Ea prezintă interes pentru biochimiști, biologi, medici și farmaciști. Metodele de analiză moderne, de actualitate, au fost astfel selecționate încît ele pot fi aplicate chiar în laboratoare cu o înzestrare medie, fapt care prezintă interes pentru cercetătorii care se preocupă de analiza proteinelor vegetale sau animale, ca și de cercetarea lor în produse biologice.

I. Popa

Polimeri bioactivi
XXXI. Cercetări privind sinteza şi evaluarea unor indici de calitate a cloramfenicolului imobilizat pe Biozan R

Cr. Simionescu, M. I. Popa, S. Dumitriu, A. Verbuţă, A. Hriscu

Facultatea de Tehnologie Chimică, Institutul politehnic Iaşi
şi Facultatea de Farmacie, Iaşi

REZUMAT *A fost studiată imobilizarea cloramfenicolului pe Biozan R, stabilindu-se parametrii optimi de reacţie : raportul CPh/activator, concentraţia reactanţilor şi tipul de reacţii.*

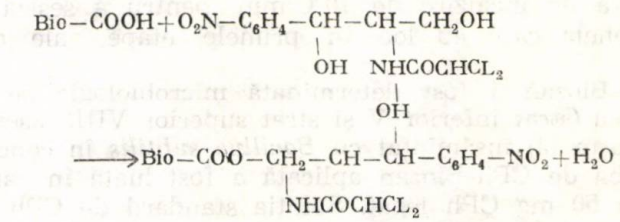
De asemenea s-au determinat indicii de calitate a produsului : pH, stabilitate termică, activitate antimicrobiană, toleranţă biologică.

— *Cloramfenicolum*
— *Toleranţa*
— *Chimie, farmacie.*

În vederea îmbunătăţirii formei de administrare şi a scăderii toxicităţii cloramfenicolului s-a recurs la cuplarea sa pe polimeri biodegradabili cu formarea de legături esterice hidrolizabile. S-a folosit Biozan R, care prezintă avantajul unei solubilităţi bune în apă, biocompatibilitate, nu conduce la produşi toxici prin biodegradare. De asemenea poate furniza cloramfenicolului unităţi de monozaharide care îi atenuează toxicitatea (1).

Partea experimentală

Reacţia de cuplare a cloramfenicolului (CPh) s-a condus în prezenţa diciclohexilcarbodiimidei (DCCI), după următoarea schemă :



Pentru stabilirea influenţelor simultane a mai multor factori asupra reacţiei de esterificare, s-au efectuat experienţele după un pro-

gram compus central rotabil (2) (de ordinul doi), care limitează la minim numărul determinărilor. Valorile parametrilor (variabile independente) sînt codificate în tabelul I.

Tabelul I

Variabilele codificate ale planului experimental

Codul real al variabilei	−2	−1	0	1	2
CPh, mmol, x_1	0,30	0,77	1,24	1,71	2,17
Volum apă, ml, x_2	10	25	40	55	70
DCCI, mmol, x_3	0,50	0,80	1,10	1,40	1,70
Timp, ore, x_4	2	5	8	11	14

Biozan R = 0,5 g ; Temperatura = 5°C.

Cu modelul matematic propus (ecuația 1) s-au determinat coeficienții de regresie pentru a estima funcția :

$$y = \beta_0 + \sum_i \beta_i x_i + \sum_{i \leqslant j} \beta_{ij} x_i x_j \qquad (1)$$

unde :

Y — cantitatea de cloramfenicol cuplată pe Biozan R, în % de masă ;

β — coeficient de regresie ;

x_i — variabilele considerate pentru sinteză.

Produsul obținut a fost studiat sub aspectul unor indici de calitate necesari proceselor tehnologico-farmaceutice și de aplicație terapeutică a noului medicament.

Esterul CPh-Biozan R a fost testat în ceea ce privește comportarea sa în mediu bazic și acid după următoarea tehnică : în 100 ml apă distilată conținînd 64.10^{-5} mol NaOH (pH 11,36) sau în soluție de acid clorhidric (pH 4,24) s-a introdus CPh-Biozan în cantitate ce corespunde la 16.10^{-5} mol/l CPh legat de polimer. Soluțiile s-au termostatat la 30°C în atmosferă de azot, înregistrîndu-se variația pH timp de 10 zile.

De asemenea, în scopul determinării stabilității fizico-chimice în timp și la variații de temperatură s-a efectuat analiza termică diferențială a acestui produs cu un derivatograf MOM (Budapesta, R. P. Ungaria) tip Paulik-Paulik Erdey. Înregistrările au fost făcute în domeniul 20—300°C, cu o viteză de încălzire de 10°C/min. pentru a sesiza cu erori minime fenomenele care au loc în primele etape ale descompunerii.

Activitatea CPh-Biozan a fost determinată microbiologic pe un mediu de cultură dublu (strat inferior V și strat superior VIII), asemănător CPh liber conform (3) însămînțat cu *Bacillus subtilis* în concentrație de 10^6/ml. Proba de CPh-Biozan aplicată a fost luată în cantitate ce corespunde la 50 mg CPh legat. Soluția standard de CPh s-a făcut în apă la cald. Ambele soluții au fost păstrate la 4°C. Toleranța biologică a fost testată pe ochiul de iepure, aplicîndu-se cîte o picătură dintr-o soluție 0,33% biopolimer dizolvat în apă distilată. Citirea rezultatelor și interpretarea lor s-a făcut după metoda Ballantyne (4).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Influenţa diferiţilor factori asupra reacţiei de esterificare este prezentată în figurile 1—3.

Din datele prezentate în figurile 1, 2 se observă că raportul molar CPh/DCCI reprezintă un factor decisiv pentru cantitatea de CPh legată. Valoarea optimă a acestui parametru se situează între 0,8 şi 1 mol/mol. Existenţa unui palier în reprezentarea CPh/DCCI — CPh legat confirmă că toate grupele carboxilice existente în Biozan R au fost activate de către DCCI.

Diluţia afectează randamentul şi viteza reacţiei (vezi fig. 1 şi 3), concentraţiile ridicate ale reactanţilor fiind favorabile procesului. Nu poate fi depăşită o concentraţie de 2% Biozan R întrucît apar dificultăţi în mobilitatea gelului şi se micşorează capacitatea de difuzie a reactanţilor.

Concentraţia CPh în sistem determină randamentul reacţiei. Peste limita de 2,17 mmol/30 ml apă, sistemul se instabilizează prin separarea de CPh, care nu mai este capabil să reacţioneze. Adăugarea suplimentară de THF (solvent al CPh) nu îmbunătăţeşte omogenitatea sistemului, întrucît precipită Biozanul R.

Reacţia de esterificare în condiţiile menţionate este lentă, necesitînd durate de peste 14 ore, în acest proces intervenind şi factorul de difuzie, deoarece Biozanul R în prezenţa reactanţilor se gelifică.

În ceea ce priveşte proprietăţile noului produs CPh-Biozan R, în mediu bazic şi acid se constată că în interval de 10 zile în soluţiile de pH 11,36 şi respectiv 4,24 nu îşi modifică valorile, apreciindu-se că prin esterificarea CPh cu Biozan R, limita de stabilitate a CPh în mediu bazic creşte de la 9 la 11,66.

Prin analiza termică diferenţială s-a pus în evidenţă faptul că temperatura la care începe descompunerea produsului este de 215°C, iar pierderea în greutate care începe de la 139°C pînă la 215°C este de 11,5%.

Din analiza activităţii microbiologice s-a constatat că legarea covalentă a cloramfenicolului cu Biozan R nu modifică activitatea CPh. Această activitate a fost aceeaşi cu a martorului şi s-a menţinut în soluţie apoasă timp de 45 de zile, spre deosebire însă de martor a cărui stabilitate s-a păstrat la aceeaşi valoare timp de 30 de zile, ambele probe fiind păstrate în aceleaşi condiţii. Toleranţa biologică efectuată pe ochiul de iepure dă un scor Ballantyne 8/10, avantajos faţă de colirul cu CPh (F.R. ed. a IX-a) a cărui scor determinat pe ochiul de cobai a fost de 10/10.

CONCLUZII

Esterificarea Biozanului R cu CPh este o reacţie determinată de raportul CPh/DCCI, concentraţia CPh, diluţia sistemului şi timp.

Produsul de reacţie este solubil în apă pînă la concentraţii de 1%, după care formează geluri, este stabil în mediu bazic şi acid la valori ale pH de 11,36 şi respectiv 4,24.

Temperatura de descompunere a biopolimerului este de 215°C, mult mai mare decît temperatura de sterilizare a preparatelor injectabile sau oftalmice.

Prin legarea covalentă a CPh cu Biozan R, produsul nu îşi modifică activitatea biologică, care se păstrează în soluţie apoasă timp de 45 de zile, timpul de conservare fiind crescut faţă de martor cu 50%.

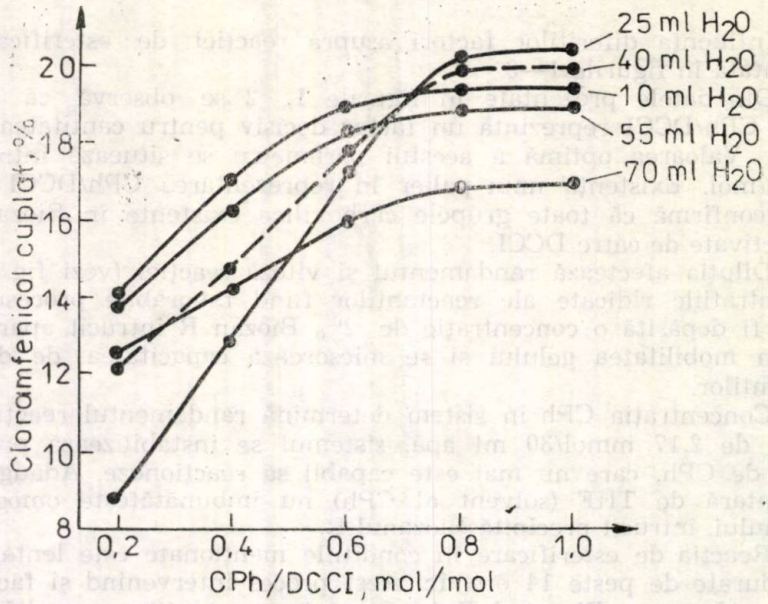


Fig. 1. — Variația cantității de CPh legate în funcție de raportul CPh/DCCI la diferite diluții : timp = 5 h ; Biozan = 0,5 g ; temperatură = 5°C

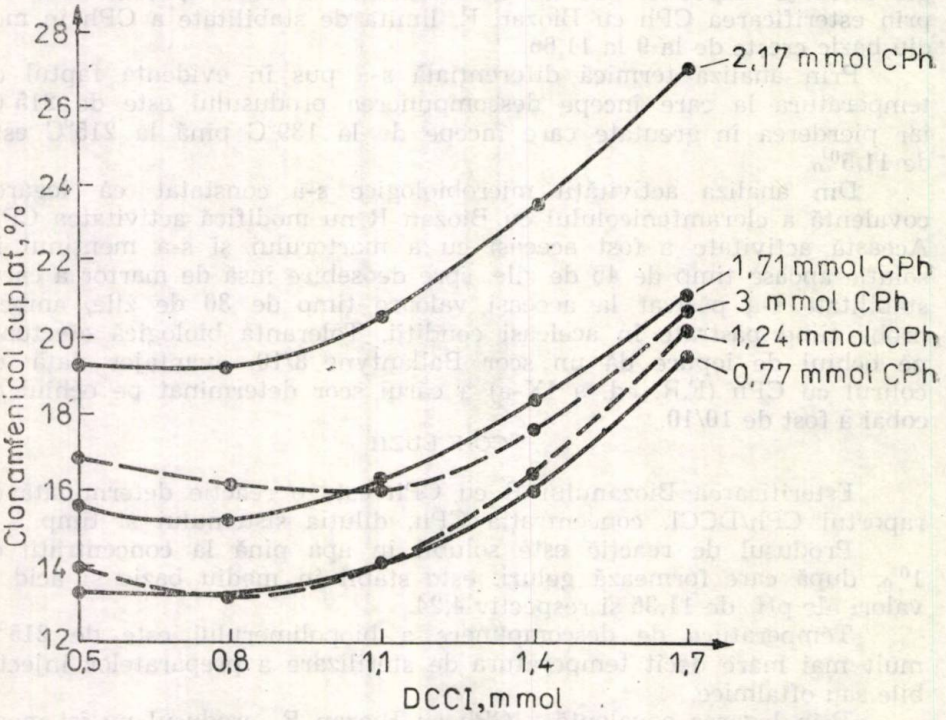


Fig. 2. — Variația cantității de CPh legate în funcție de cantitatea de DCCI pentru diferite concentrații de CPh. Volum apă = 40 ml ; timp = 8 h ; Biozan R = 0,5 g ; temperatură =5°C.

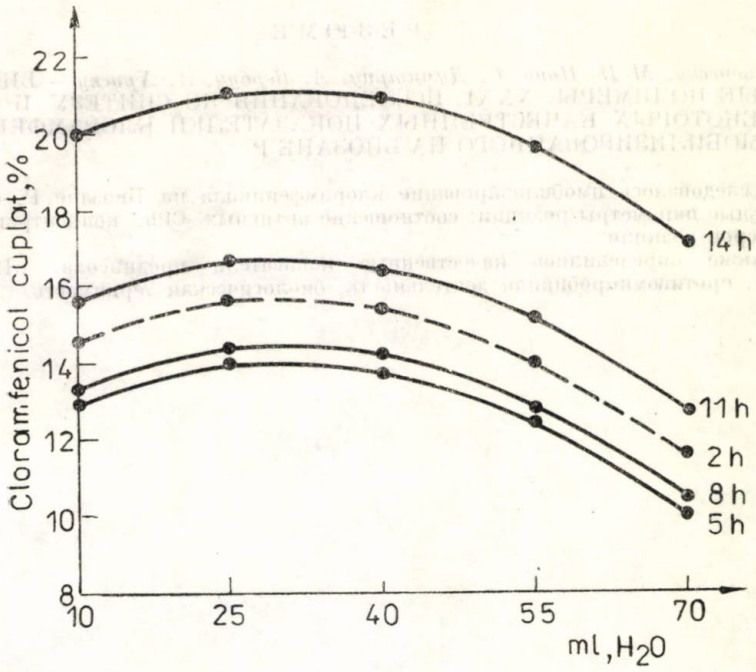


Fig. 3. — Variația cantității de CPh legate în funcție de diluție pentru diferiți timpi de reacție. CPh = 1,24 mmol ; DCCI = 1,10 mmol ; Bizona R = 0,5 g ; temperatură 5°C

BIBLIOGRAFIE

1. HAN I. P., POOLE J. W. — *J. pharm. Sci.*, 1971, *60*, 503.
2. COHRAN W., COX G. M. — **Experimental Designs**, New York, Londra, Sidney, 1968, p. 611.
3. *** — Farmacopeea Română, ed. IX-a, Ed. Medicală, București, 1976.
4. BALLANTYNE B., SWANSTON D. W. — *Acta pharmacol.* (Kbl.), 1974, 35, 412—423.

Articol intrat în redacție la 24.XII 1984.

Indicele de clasificare : 615.779.93 Cloramfenicol — 015.17

SUMMARY

Cr. Simionescu, M. I. Popa, S. Dumitriu, A. Verbuță, A. Hriscu — BIOACTIVE POLYMERS. XXXI. INVESTIGATIONS ON THE SYNTHESIS AND EVALUATION OF SOME QUALITY INDICES OF CHLORAMPHENICOL FIXED ON BIOZAN R.

Fixation of chloramphenicol on Biozan R was studied, establishing the optimal parameters of the reaction : the CPh/activator ratio, concentration of the reagents and type of reaction.

The quality indices of the product : pH, thermal stability, antimicrobial activity, biological tolerance were likewise determined.

РЕЗЮМЕ

Кр. Симионеску, М.И. Попа, С. Думитриу, А. Вербуц, А. Хриску — БИОАКТИВНЫЕ ПОЛИМЕРЫ. XXXI. ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СИНТЕЗУ И ОЦЕНКИ НЕКОТОРЫХ КАЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛОРАМФЕНИКОЛА, ИМОБИЛИЗИРОВАННОГО НА БИОЗАНЕ Р

Исследовалось имобилизирование клорамфеникола на Биозане Р, определяя оптимальные параметры реакции: соотношение активных CPh, концентрация реактивов и срок реакции.

Также определились качественные показатели преднисола: pH, теплостойкость, противомикробийная деятельность, биологическая терпимость.

Polimeri bioactivi.
XXXII. Cercetări în vederea realizării unui unguent oftalmic cu prodrogul cloramfenicol-Biozan R

Cr Simionescu, M. I. Popa, A. Verbuță, S. Dumitriu, I. Cojocaru, A. Hriscu

Facultatea de Tehnologie Chimică, Institutul Politehnic Iași și Facultatea de Farmacie, Iași

REZUMAT *Se studiază proprietățile unui nou unguent oftalmic : cloramfenicol-Biozan. Astfel, pe unguentele preparate s-au determinat la diferite intervale de timp : pH, indicele de extensibilitate, tensiunea limită de alunecare, vîscozitatea și activitatea antibioticului. De asemenea s-au făcut aprecieri privind toleranța oftalmică la animale.*

— *Cloramphenicolum*
— *Unguente*
— *Oculus.*

Terapia oftalmică solicită cloramfenicolul (CF) dintre antibiotice pentru spectrul său larg de acțiune și pentru buna sa toleranță locală. De asemenea, acționează nu numai la suprafață ci și în straturile conjunctive și ale corneei. Un mare impediment îl constituie solubilitatea sa redusă în apă, fapt în urma căruia nu se obțin concentrațiile necesare în practica oftalmologică. De aceea sînt numeroase lucrările privind administrarea oftalmică a CF : unele intenționează să crească coeficientul de solubilitate prin sisteme tampon (1—4) sau prin solvenți anhidri (2, 4), unele să creeze o remanență îndelungată a antibioticului (5, 6), iar altele să obțină concentrații mari de antibiotic prin derivați solubili (2, 6) sau prin intermediari (7).

Pe plan național, cloramfenicolul este antibioticul cel mai utilizat ca atare, deoarece hemisuccinatul nu are o remanență suficientă în sacul conjunctival, utilă scindării enzimatice (8).

Bazîndu-se pe aspectele menționate am studiat posibilitatea de aplicare sub formă de unguent oftalmic a cloramfenicolului legat pe Biozan R, care oferă posibilitate crescută și vîscozitate cloramfenicolului în soluție și îl pune în libertate cu ușurință.

MATERIAL ȘI METODĂ

Cloramfenicolul imobilizat pe Biozan R este un produs a cărui sinteză, caracterizare fizico-chimică, cît și unele teste de toleranță bio-

logică locală au fost deja raportate (9). Biopolimerul folosit în acest studiu conține 15% antibiotic.

În urma unor tatonări asupra consistenței gelului s-a ajuns la formulele de unguent prezentate în tabelul 1.

Unguentele au fost preparate steril și ambalate în tuburi de aluminiu vernisate. Pe unguentele ca atare, la intervale determinate de timp, în procesul conservării s-au determinat unii parametri fizico-

Tabelul I

Formule de unguente oftalmice cu cloramfenicol Biozan R experimentate

Formula / Ingredientul	M	A	B
CF — Biozan R	3,30	3,30	3,30
Clorură de benzalconiu	—	0,02	—
Clorură de decualină	—	—	0,02
Apă distilată	96,70	96,69	96,68

chimici și biologici în vederea aprecierii unor interacțiuni între componente. S-au determinat astfel : pH, indicele de refracție, indicele de extensibilitate, tensiunea limită de alunecare (10), vîscozitatea și activitatea antibioticului. De asemenea s-au făcut aprecieri privind toleranța oftalmică pe animale. Indicele de extensibilitate a fost evaluat după indicațiile studiului de sinteză privind acest parametru ce caracterizează unguentele, studiu raportat de Cerezo și Sunne (11).

Înainte de experimentare, probele de unguent au fost termostatate timp de 24 ore la 25°C.

Activitatea cloramfenicolului din unguente a fost determinată microbiologic prin metoda difuzimetrică după aplicarea unei probe de unguent de 0,20 g pe un mediu de cultură dublu (strat inferior V și strat superior VIII) (12) cu *Bacillus subtilis*, cu concentrația suspensiei de 10^6/ml.

Pentru evaluarea reoviscozității s-a determinat la viscometrul rotațional „Rheotest" tip RV (R. D. Germană) tensiunea tangențială σ (dyn/cm^2) față de care s-a urmărit viteza de forfecare, numită și viteză de deformare. Determinările s-au efectuat la 25°C prin termostatarea probelor. Cilindrul optim de forfecare a fost S_2, iar domeniul de înregistrare a fost D_1 atit la martor, cît și la probele de unguente.

Determinarea toleranței locale a unguentelor cu cloramfenicol-Biozan R s-a efectuat pe mucoasa conjunctivală de iepure. Am considerat că folosirea blefarospasmului ochiului de iepure ca test pentru evaluarea toleranței locale a diverselor substanțe este un test ușor de executat, liber de tahifilaxie, dă valori reproductibile cu limită de încredere de 95%.

Pentru fiecare probă cercetată s-au folosit 6 ochi de iepure în care s-a instilat cu pipeta de 1 ml cîte o picătură de soluție. Pipetarea a fost facilitată prin dizolvarea unguentelor în apă distilată 1:10. Fiecare iepure a fost urmărit timp de 30 sec. după aplicarea probei. În

acest interval s-a evaluat numărul de răspunsuri, socotind ca număr de răspunsuri pozitive raportat la numărul de ochi testați, după un scor stabilit în prealabil (13, 14).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Rezultatele indicilor urmăriți sînt pentru 45 zile, timp după care activitatea antimicrobiană a gelului de biopolimer scade sugestiv.

pH unguentelor oftalmice CF-Biozan R este dat în tabelul II.

Tabelul II

pH unguentelor oftalmice cu CF-Biozan R

Proba după tabelul I	Timpul de conservare (zile)				
	După conservare	7	14	30	45
M	6,18	6,19	6,19	6,19	6,19
A	6,36	6,36	6,36	6,35	6,25
B	6,18	6,18	6,17	6,17	6,17

Din tabelul II se constată că în timpul conservării nu se produc schimbări esențiale ale pH ; o scădere se observă la proba conservată cu clorură de benzalconiu.

Indicele de refracție a avut următoarele valori : proba M-1, 3345 ; proba A-1, 3370 și proba B-1, 3370, fără să înregistreze modificări în timpul de conservare urmărit.

Este ușor de apreciat că valorile acestui parametru sînt cuprinse exact între limitele indicelui de refracție a lichidului lacrimal, premisă favorabilă în aprecierea toleranței biologice.

Indicele de extensie mediu (Ie) a variat după preparare în limite restrînse. Astfel Ie la proba M a înregistrat valori între 841 și 832 mm^2. la proba A, între 796 și 812 mm^2, iar la proba B, între 874 și 892 mm^2. La proba A se înregistrează valori mai scăzute față de celelalte probe datorită aerării unguentului în prezența clorurii de benzalconiu, care se menține în procesul conservării.

Tensiunea limită de alunecare (0) are valori relativ crescute, pe care le atribuim adezivității unguentelor. θ ia următoarele valori în timpul conservării : proba M 378—398 dyn/cm^2 proba A 540—552 dyn/cm^2, proba B 594—596 dyn/cm^2.

Se înregistrează cele mai crescute valori la preparatul conservat cu clorură de decualină datorită aspectului de masă compactă a acestuia. Este sugestivă creșterea acestui parametru prin adăugarea conservanților la gelul de CF-Biozan R.

Din fig. 1 în care este reprezentată dependența vîscozității aparente de viteza de forfecare se poate constata că probele M, A și B au o comportare pseudoplastică înainte și după preparare.

Din reprezentarea logaritmică a tensiunii de frecare în funcție de viteza de forfecare (fig. 2) se pot determina parametrii reologici ai curgerii, indicele de curgere (n) și indicele de consistență (m), care au valorile prezentate în tabelul III.

Rezultă deci o consistență mai redusă la unguentul CF-Biozan R conservat cu clorură de decualină, iar după păstrare, la toate unguentele crește indicele de consistență datorită gelificării.

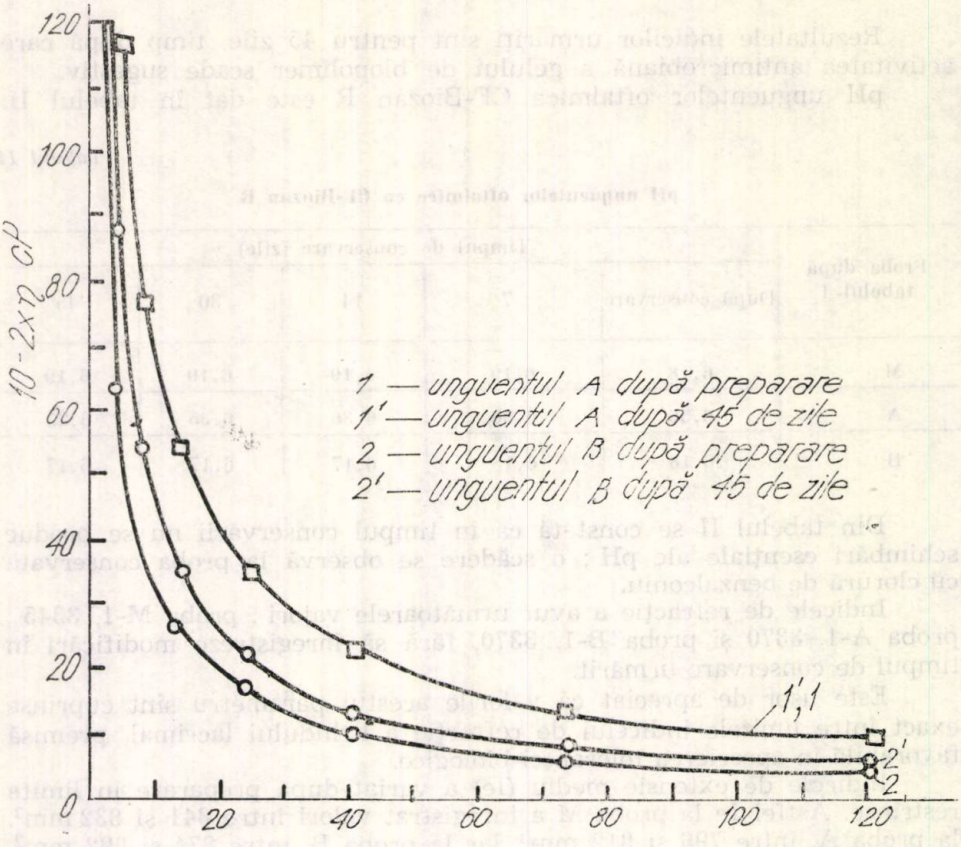


Fig. 1. — Variația vîscozității aparente în funcție de viteza de forfecare.

Activitatea antimicrobiană a înregistrat la proba martor o zonă medie inhibitorie de 45 mm după preparare și s-a menținut nemodificată după 45 zile. iar după 2 luni de la preparare a prezentat o scădere a activității antimicrobiene cu aproximativ 5%.

Din cercetările anterioare privind toleranța CF pe mucoasa oculară de cobai am înregistrat la colirul preparat după Farmacopeea română ed. a IX-a (12) o iritație cu scorul Ballantyne (10/10 care nu s-a diminuat nici la asociere cu 0,5% din macromolecule dextran 35, carboximetilceluloză sodică Hoechst sau indigenă sau mucilagiu de in. Față de această situație, rezultatele obținute cu unguentele oftalmice CF-Biozan R sînt îmbunătățite, așa cum rezultă în tabelul IV.

Din tabelul IV se observă că la diluarea de 10 ori a colirului preparat după FR ed. a IX-a (diluția la care s-a lucrat și cu probele M și B), iritabilitatea scade semnificativ. Față de acesta, scorul Ballantyne are valori crescute în cazul unguentelor, fapt pe care îl punem

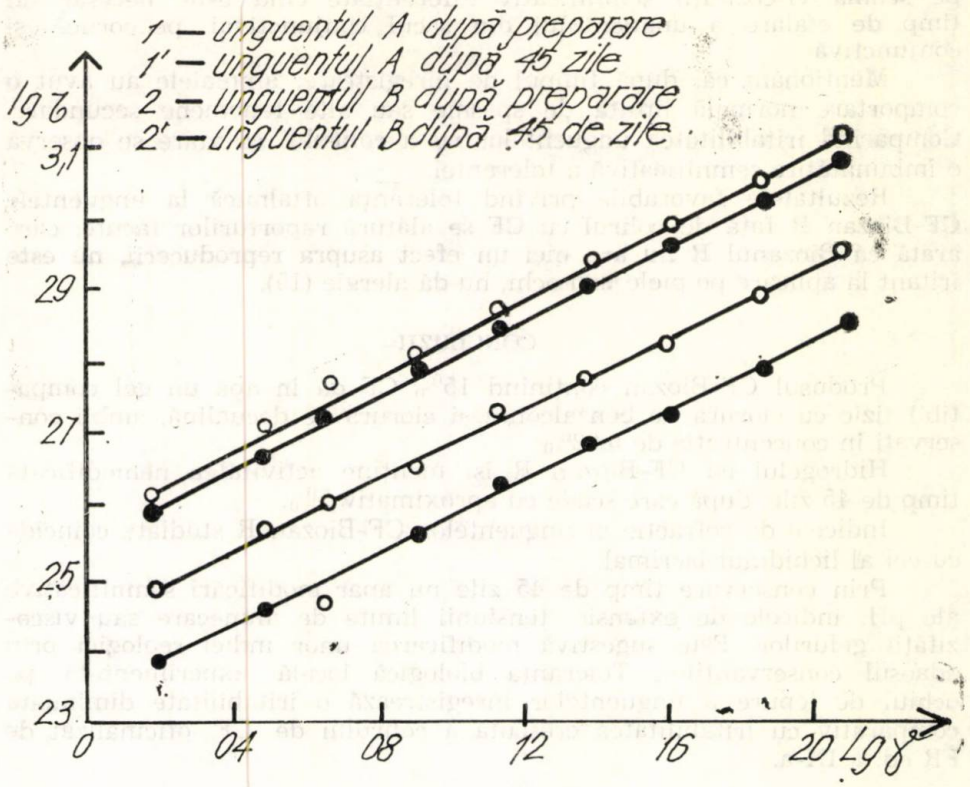


Fig. 2. — Dependența logaritmică a tensiunii de forfecare în funcție de viteza de forfecare.

Tabelul III

Indicele de consistență și indicele de curgere la unguentele oftalmice CF-Biozan R

Proba din tabelul I	După preparare		După 45 de zile	
	m. CP	n	m CP	n
M	281,8	0,24	195,0	0,24
A	346,7	0,26	363,0	0,26
B	208,9	0,23	275,4	0,24

Tabelul IV

Testarea pe ochiul de iepure a unguentelor cu CF. Biozan R

Proba din tabelul I	Scorul răspunsului (după Ballantyne)
B	4/6
M	5/6
Colirul FR ed. a IX-a	1/6

pe seama viscozității semnificativ diferențiate cînd este necesar un timp de etalare a unguentului din sacul conjunctival pe cornee și conjunctivă.

Menționăm că, după timpul de înregistrare, animalele au avut o comportare normală lipsită de spasme sau alte fenomene secundare. Comparînd iritabilitatea unguentelor cu a colirului ca atare se observă o îmbunătățire semnificativă a toleranței.

Rezultatele favorabile privind toleranța oftalmică la unguentele CF-Biozan R față de colirul cu CF se alătură raporturilor făcute, care arată că Biozanul R nu are nici un efect asupra reproducerii, nu este iritant la aplicare pe piele sau ochi, nu dă alergie (15).

CONCLUZII

Produsul CF-Biozan conținînd 15% CF dă în apă un gel compatibil fizic cu clorura de benzalconiu și clorura de decualină, ambii conservați în concentrație de 0,02%.

Hidrogelul cu CF-Biozan R își menține activitatea nemodificată timp de 45 zile, după care scade cu aproximativ 5%.

Indicele de refracție al unguentelor CF-Biozan R studiate coincide cu cel al lichidului lacrimal.

Prin conservare timp de 45 zile nu apar modificări semnificative ale pH, indicele de extensie, tensiunii limite de alunecare sau viscozității gelurilor. Este sugestivă modificarea unor indici reologici prin adaosul conservanților. Toleranța biologică locală experimentată pe ochiul de iepure a unguentelor înregistrează o iritabilitate diminuată comparativ cu iritabilitatea crescută a colirului de CF oficinalizat de FR ed. a IX-a.

BIBLIOGRAFIE

1. SELIKSON A., KONDOTKVA E. — *Farmacia Polska*, 1976, 10, 243—247.
2. SURDEANU E., GAFIȚEANU E., VERBUȚĂ A., GAVRILIȚĂ L. — *Pract. farm. (Buc.)*, 1968, 2, 87—95.
3. BÎLBÎIE E. — *Pract. farm. (Buc.)*, 1969, 2, 101—102.
4. POPESCU C., BRĂILEANU CL. — Îndreptar farmaceutic, Ed. Medicală, București, 1976, p. 324.
5. *** — Standard Rezepturen. VEB Verlag, Volk und Gesundheit — Berlin, 1978.
6. VASILESCU C. — *Pract. farm. (Buc.)*, 1977, 105—113.
7. VERBUȚĂ A. — *Pract. farm. (Buc.)*, 1983, 41—44.
8. IONESCU-STOIAN P. — *Farmacia (Buc.)*, 1973, 2, 79—83.
9. SIMIONESCU CR., POPA M. I., DUMITRIU S. — Colloid and Science Poly (sub tipar).
10. POPESCU C., PÎSLĂNAȘU N. — *Farmacia (Buc.)*, 1965, 9, 557—567.
11. CEREZO A., SUNNE I. M. — *Ars Pharm.*, 1969, 10, 183—217.
12. *** — Farmacopeea Română, ed. a IX-a, Ed. Medicală, București, 1976.
13. BALLANTYNE B., SWANSTON D. W. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1972, 3, 577—578.
14. BALLANTYNE B., SWANSTON D. W. — *Acta pharmacol. (Kbh.)*, 1974, 35, 412—423.
15. WOODARD G., WOODARD M. W., Mc NELLY, KOVACS W. H. — *Toxicol. appl. Pharmacol.*, 1973, 24, 30—6.

Articol intrat în redacție la 24.XII.1985

Indicele de clasificare : 615.775 93 Cloramfenicol —014.157—06:617.7

SUMMARY

Cr. Simionescu, M. I. Popa, A. Verbuţă, S. Dumitriu, I. Cojocaru, A. Hriscu — BIOACTIVE POLYMERS. XXXII. INVESTIGATIONS WITH A VIEW TO OBTAINING AN OPHTHALMIC OINTMENT WITH THE PRODRUG CHLORAMPHENICOL-BIOZAN R.

The properties of a new ophthalmic ointment : chloramphenicol-Biozan was studied. The pH, extensibility index, limit gliding tension, viscosity and antibiotic activity were determined in the ointments prepared, at different intervals. Similarly, the tolerance of the eyes was investigated in animals..

РЕЗЮМЕ

Кр. Симионеску, М. И. Попа, А. Вербуцэ, С. Думитриу, И. Кожокару, А. Хриску — БИОАКТИВНЫЕ ПОЛИМЕРЫ. XXXII. ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ОФТАЛМОЛОГИЧЕСКОЙ СМАЗИ С ПРОДРОГАМ КЛОРАМ ФЕНИКОЛ-БИОЗАН Р

Исследуются свойства новой офтальмологической смази: клорамфеникол-Биозан. Так, на приготовленных смазей определились в разных промежуток времени: pH, показатель расширяемости, предельное напряжение скольжения, вязкость и действие антибиотика. Также осуществились оценки по офтальмической терпимости животных.

RECENZIE

PROGRESS IN CLINICAL PHARMACY. VI. CLINICAL PHARMACY EDUCATION AND PATIENT EDUCATION. PROGRESE ÎN FARMACIA CLINICĂ. VI

Sub. red. **Joaquin Bonal** şi **J. W. Poston**

Cambridge University Press 1984, 322 pp.

Lucrarea publică dezbaterile celui de al XII-lea Simpozion European de farmacie clinică ce a avut loc în octombrie 1983 la Barcelona. Printre cele mai relevante aspecte contemporane ale farmaciei clinice se află subiectele de farmacocinetică clinică, de tehnică farmaceutică, nutriţie parenterală, experimente clinice, subiectele ce privesc reacţiile adverse (secundare) şi toxicitatea medicamentelor, studii de utilizare a medicamentelor şi de farmacie clinică ambulatorie.

Două subiecte deosebit de interesante prezentate în sesiune plenară : „Instruirea pre- şi postuniversitară în domeniul farmaciei clinice", lucrare prezentată de W. E. Smith din California (S.U.A.) şi „Educaţia şi acordul (cooperarea) pacientului", prezentată de Jan-Olof Bränstad din Suedia, ridica o seamă de aspecte privind necesitatea apariţiei farmaciei clinice în rezolvarea unor probleme majore ale medicinii contemporane în scopul evitării erorilor de medicaţie, a reacţiilor medicamentoase adverse, a prelungirii spitalizării ca urmare a interacţiunilor medicament-medicament, a interacţiunilor medicament-teste de laborator, a incompatibilităţilor în amestecurile intravenoase şi a supraîmbolnăvirilor medicamentoase.

Rolul farmacistului trebuie să fie bine definit, misiunea sa fiind aceea de a-şi oferi cunoştinţele sale, experienţa sa asupra medicamentului, pacienţilor, medicilor, celorlalte cadre medicale.

Din cele 130 de lucrări prezentate de personalităţi din ţări cu tradiţie în cercetarea medicală şi farmaceutică expuse la Simpozionul European de Farmacie clinică, 67 sînt grupate în următoarele capitole importante :

— Instruirea pre- şi postuniversitară în domeniul farmaciei clinice ;
— Farmacie clinică ambulatorie ;
— Educaţia şi acordul pacientului ;
— Evaluări asupra substanţelor medicamentoase ;
— Farmacocinetică clinică ;
— Studii de utilizare a medicamentului ;

— Tehnici și protocoale terapeutice : participarea farmaciei ;
— Alimentația parenterală ;
— Efectele secundare și toxicitatea medicamentelor ;
— Îmbunătățirea terapiei medicamentoase.

Lucrarea „Instruirea farmaciștilor în domeniul farmaciei clinice", alături de alte lucrări, aduce o seamă de soluții asupra modului de orientare clinică a farmacistului. Este necesară instruirea în domeniul anatomiei, fiziopatologiei și farmacologiei cu aplicabilitate mai ales în cardiologie, ftiziologie, urologie. Trebuie perfect fundamentată alegerea tratamentului și a tehnicii acestuia. Trebuie avute în vedere toxicitatea și interacțiile medicamentoase, farmacocinetica și regulile privind posologia.

O serie de lucrări de tehnologie farmaceutică pot constitui surse de documentare utile în activitatea farmaciștilor, cercetători și producători de medicamente. Așa, de pildă, sînt :

— Stabilitatea soluțiilor cu doze înalte de metotrexat ;
— Probleme ce se ivesc la administrarea fluorouracilului în doze înalte în perfuzie continuă ;
— Dizolvarea *in vitro* a unor preparate de teofilină cu cedare înceată, comparativ cu rezultatele *in vivo*.

Numeroase lucrări de farmacocinetică clinică pun în evidență pentru diverse substanțe medicamentoase (digitoxina, metotrexatul, netilmicina, fenobarbitalul, difenilhidantoina) parametrii de biodisponibilitate necesari estimării unei terapii adecvate.

Lucrările : „Individualizarea dozajului fenitoinei", „Analiza tratamentului medicamentos al epilepsiei : Studiu retrospectiv pe 100 de cazuri", „Studiu privind tratamentul în infecțiile intestinale în pediatrie", „Prescripția și administrarea unui nou derivat de pirazolon-magnezium dipyrone", alături de multe alte lucrări, sînt rezultatele unor cercetări de mare valoare.

„Tratamentul hipertensiunii arteriale la vîrstnici", „Injecția intratecală a morfinei în tratamentul cancerului", „Amestecurile nutritive parenterale — stabilitate și rata de eliminare a trigliceridelor la pacienții hepatici", „Medicamente care produc agranulocitoză, observarea a 33 de cazuri", „Tratamentul hipertensiunii arteriale în nefrologie", „E.D.T.A.-ul disodic în tratamentul litiazei renale reziduale", sînt, de asemenea, lucrări deosebit de interesante.

Titluri citate, alături de celelalte aflate în cuprinsul lucrării „Progress in clinical pharmacy", reprezintă surse valoroase de informare pentru medicii și farmaciștii practicieni sau cercetători, lucrarea oglindind perfect nivelul actual al științelor farmaceutice în lume.

Silvia Chereches

Dozarea spectrofotometrică a sulfatului de neomicină din forme farmaceutice

Iuliana Popovici, Eliza Gafiţanu, Rodica Cuciureanu, V. Dorneanu, Ortansa Năstasă, Adriana Egher, Elena Acostioaie

Facultatea de Farmacie Iaşi şi Farmacia nr. 22, Oficiul farmaceutic Iaşi

REZUMAT

Pentru determinarea activităţii sulfatului de neomicină din preparatele farmaceutice, Farmacopeea Română ed. a IX-a prevede numai metoda microbiologică.

În vederea urmăririi stabilităţii sulfatului de neomicină din formele farmaceutice magistrale şi industriale s-a adaptat o metodă de determinare spectrofotometrică în vizibil. Metoda constă în precipitarea unei soluţii cu sulfat de neomicină cu o soluţie de amarant, în mediu acid (creat de soluţia tampon de ftalat acid de potasiu, pH = 4), şi determinarea absorbantei soluţie de colorant (amarant), rămasă în exces, spectrofotometric, la lungimea de undă de 520 nm.

Determinările sînt exacte şi reproductibile, erorile fiind cuprinse în limitele admise.

Metoda de dizare spectrofotometrică adaptată pe substanţă a fost aplicată la determinarea cantitativă a sulfatului de neomicină din produsele farmaceutice, cu bune rezultate.

De asemenea, ea furnizează indicaţii cu privire la degradarea sulfatului de neomicină în timp,reacţie însoţită de pierderea activităţii antibioticului.

— *Neomicine*
— *Dozarea medicamentului*
— *Spectrofotometrie.*

În structura moleculară de tip aminoglucozidic a neomicinei pot surveni o serie de modificări determinate de lumină, căldură, agenţi oxidanţi, dar mai ales de variaţiile mari de pH.

Sulfatul de neomicină substanţă este stabil la temperatura camerei timp de cel puţin 2 ani. Soluţia aproasă cu sulfat de neomicină 1% este stabilă la un pH cuprins între 2 şi 9 timp mai îndelungat, chiar la temperaturi mai ridicate, dar se colorează. Colorarea apare mult mai tîrziu dacă soluţia a fost păstrată la rece (+ 4°C) sau a fost tamponată la pH = 4,5—5 (1, 2).

La încălzire, în soluţie, neomicina este hidrolizată şi formează o moleculă de neamină, care este puţin activă.

Neomicina poate suferi şi o degradare oxidativă, astfel încît pentru preparatele farmaceutice se indică utilizarea de substanţe antioxi-

dante, ca : sulfit de sodiu, metabisulfit de sodiu, acid ascorbic, E.D.T.A.-disodic, alcooli polihidroxilici ș.a. (3—6).

Neomicina este un antibiotic polibazic, care în soluție apoasă formează ioni încărcați pozitiv. Aproximativ 50% din compușii anionici cu greutate moleculară mare formează cu sulfatul de neomicină complecși adiționali, cu solubilitate scăzută.

Aceste proprietăți ale sulfatului de neomicină pot fi utilizate pentru determinarea cantitativă a antibioticului.

Pentru determinarea activității sulfatului de neomicină din preparatele farmaceutice, F.R. ed. a IX-a prevede numai *metoda microbiologică* (7).

Alături de metodele microbiologice a fost studiată determinarea cantitativă a sulfatului de neomicină prin *metode spectrofotometrice*, utilizînd ca reactivi : ninhidrina (8), floroglucinol-clorura ferică (9), floroglucinol-hipobromit de sodiu (10) sau metode *spectropolarimetrice* bazate pe determinarea puterii rotatorii specifice (11).

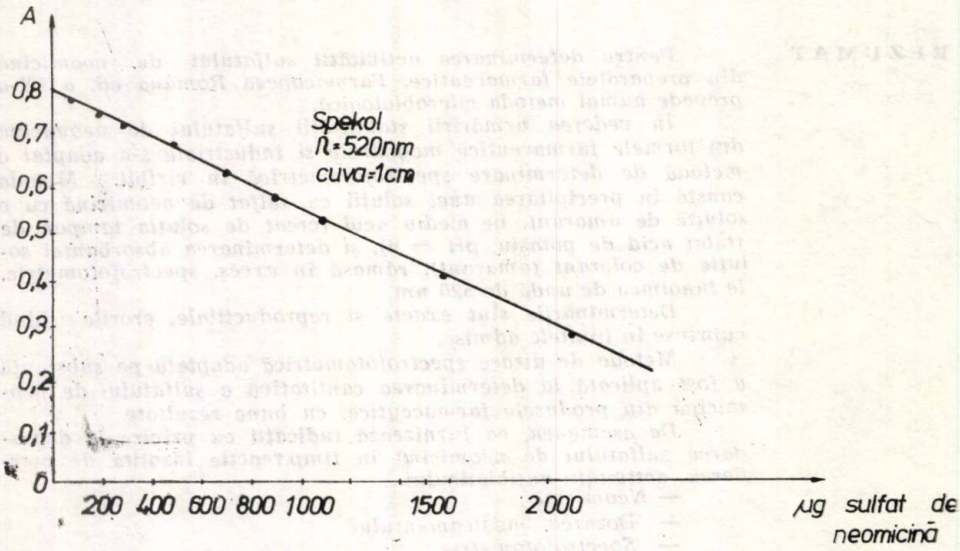


Fig 1

În vederea urmăririi stabilității sulfatului de neomicină din preparatele farmaceutice magistrale și industriale (colire, picături nazale, comprimate etc.) s-a adaptat o metodă de determinare spectrofotometrică în vizibil (propusă de Ginity și Hill) (12).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Principiul metodei constă în precipitarea unei soluții de sulfat de neomicină cu o soluție de amarant, în mediu acid (creat de soluția tampon de ftalat acid de potasiu, pH 4) și determinarea absorbției soluției de colorant (amarant) rămasă în exces.

Reactivi :

1. Soluție etalon 0,1000 g% sulfat de neomicină (669 U.I./mg) : se cîntăresc cu precizie 0,1000 g substanță și se dizolvă în apă, în

balon cotat de 100 ml. După dizolvare se completează la semn cu apă.

1 ml soluție etalon = 1 000 γ sulfat de neomicină.

2. *Soluție tampon de ftalat acid de potasiu* 5%, pH =, preparat *ex tempore*, deoarece nu este stabil : 1,3 g hidroxid de potasiu se dizolvă în 10 g apă, într-un balon cotat de 100 ml, se adaugă 4,06 g acid ftalic, se agită pentru dizolvare, se controlează pH. Soluția se filtrează și se completează cu apă la semn. Reactivul este limpede, incolor, pH=4.

3. *Soluție de amarant 0,1%* : se dizolvă 0,1 g amarant într-o cantitate de apă, se completează cu apă la semn, se obține o soluție limpede, de culoare roșu-închis.

Trasarea curbei de etalonare a sulfatului de neomicină

Mod de lucru : volume de soluție etalon cu sulfat de neomicină 0,1%, conținînd cantități de 100—2 000 μg/probă, se introduc în eprubete gradate de 25 ml. Se adaugă 2 ml soluție tampon de ftalat acid de potasiu 5% (pH=4) și 1 ml soluție amarant. Se agită și după 20 min. se completează cu apă distilată la volume de 10 ml. În paralel se efectuează un martor care conține toți reactivii, fără soluția de neomicină. Eprubetele gradate se încălzesc timp de 30 min. în baia de apă în fierbere, se răcesc la temperatura camerei și se filtrează prin hîrtie de filtru cantitativă, cu porii fini, în eprubete de 25 ml. Filtratul se completează cu apă la 25 ml și se determină absorbția probelor la Spekol, la lungimea de undă de 520 nm, cuva de 1 cm, față de un martor incolor, care conține toți reactivii, fără soluția de colorant (amarant).

Absorbanța probelor este redată în tabelul 1.

Cu valorile absorbanțelor probelor s-a trasat curba etalon.

Se constată că Lambert-Beer este respectată pentru domeniul de concentrație ales : 100—2 000 μg/probă sulfat de neomicină. Metoda de dozare stabilită pe substanță a fost utilizată pentru determinarea sulfatului de neomicină din forme farmaceutice.

Determinarea cantitativă a sulfatului de neomicină din comprimatele de MICERINA

MICERINA (produs fabricat în U.R.S.S., V/O — Medexport) are concentrația de 0,250 g sulfat de neomicină/comprimat.

Mod de lucru : se cîntăresc la balanța analitică probe de pulbere de comprimat, în jur de 0,1 000 g, se aduc cantitativ cu apă într-un flacon cotat de 100 ml, se agită pentru dizolvarea substanței medicamentoase și se completează cu apă la semn. Soluția se filtrează prin hîrtie de filtru cantitativă, pentru separarea excipienților. Volume de 1 ml din această soluție servesc pentru determinarea conținutului în sulfat de neomicină după modul de lucru indicat la trasarea curbei de etalonare.

În tabelul II sînt prezentate rezultatele obținute la dozarea sulfatului de neomicină din comprimatele de Micerină. Erorile de dozare sînt cuprinse în limitele metodelor spectrofotometrice.

Tabelul III cuprinde dinamica conținutului în sulfat de neomicină din comprimatele de Micerină pe timp de 2 ani. Se constată o scădere a conținutului în sulfat de neomicină pe comprimat la 0,2315 g, ceea ce reprezintă o valoare medie de aproximativ 92,62% față de inițial.

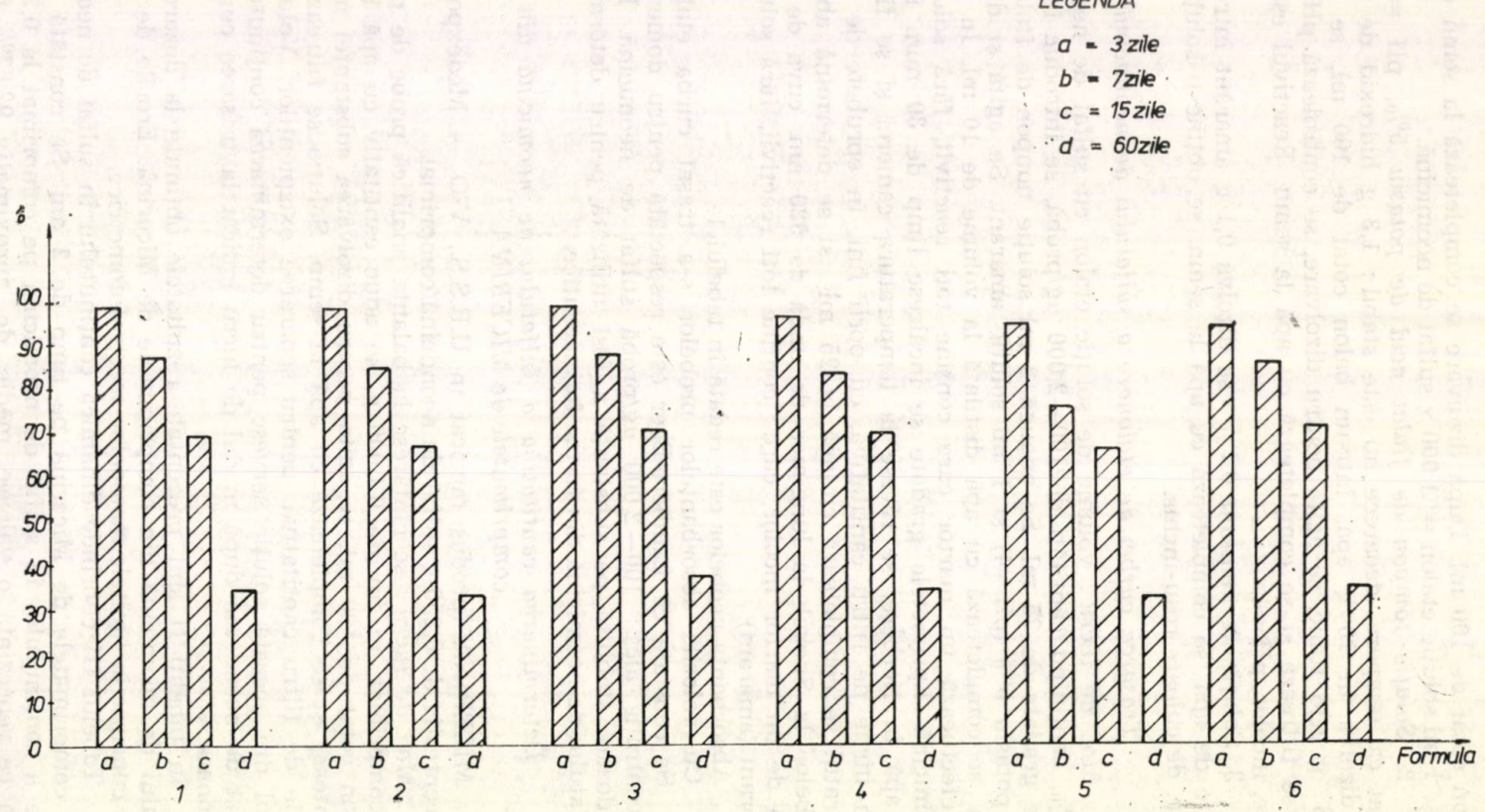

LEGENDA
a = 3 zile
b = 7 zile
c = 15 zile
d = 60 zile
%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
a b c d
1
2
3
4
5
6
Formula

Fig 2

Tabelul I

Absorbanţele probelor cu sulfat de neomicină pentru trasarea curbei de etalonare

Reactivi	Proba									
	1	2	3	4	5	6	7	8	M_1	M_2
Soluţie sulfat de neomicină 1% (ml)	0,1	0,2	0,4	0,6	0,8	1	1,5	2	—	—
Sulfat de neomicină (µg/probă)	100	200	400	600	800	1 000	1 500	2 000	—	—
Soluţie ftalat acid de potasiu 5% pH 4 (ml)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Soluţie amarant 0,1% (ml)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	—
Apă distilată	. . . . . la 10 ml									
Probele se fierb timp de 30 min. în baia de apă, se răcesc, se filtrează şi se completează la 25 ml cu apă. Absorbţia se măsoară la Spekol, la 520 nm, cuva de 1cm.										
Absorbţia	0,756	0,742	0,705	0,632	0,595	0,552	0,438	0,05	—	

Determinarea cantitativă a sulfatului de neomicină din colire magistrale

Preparatele oftalmice studiate au o concentrație terapeutică de 1 g% sulfat de neomicină, la care s-au asociat agenți de vîscozitate : metilceluloza și dextran 70 și soluția de fenosept 0,2% drept conservant (formulele 1—3, tabelul IV).

Tabelul II

Determinarea cantitativă a sulfatului de neomicină din comprimatele de Micerina

Nr. determinărilor	Cantitatea luată în lucru (pulbere de comprimat) (g)	Sulfat de neomicină (g/probă)	Sulfat de neomicină găsit			Eroare față de medie
			g/probă	g/comprimat	%	
1	0,0983	0,0491	0,04909	0,2499	99,98	−0,008
2	0,1025	0,0512	0,05119	0,2499	99,99	+0,002
3	0,1123	0,0561	0,0561	0,2500	100,00	+0,012
4	0,1000	0,0500	0,0499	0,2499	99,98	−0,008
5	0,0928	0,0464	0,04639	0,2499	99,99	+0,002

$n = 5$ $M = 99,988$ $S = 7,4833 \cdot 10^{-3}$ $S_m = 3,34 \cdot 10^{-3}$
$\alpha = 0,95$ $t\alpha = 2,78$ $A = 99,988 \pm 0,02079$

Tabelul III

Dinamica conținutului în sulfat de neomicină din comprimatele de Micerina

Nr. determinări	Perioada determinărilor	Sulfat de neomicină	
		g/comprimat	%
1	Inițial	0,2490	99,988
2	1 an	0,2453	98,140
3	2 ani	0,2315	92,625

Micerina Seria nr. 60782/iunie 1982.
Termen de valabilitate : august 1984

Tabelul IV

Formule de colire vîscoase cu sulfat de neomicină 1%

Ingrediente (g)	Formula					
	1	2	3	4	5	6
Sulfat de neomicină	1	1	1	—	—	—
Micerină comprimate-echivalent în sulfat de neomicină	—	—	—	1	1	1
Metilceluloză	—	1	—	—	1	—
Dextran 70	—	—	1	—	—	1
Soluție de fenosept 0,2%	1	1	1	1	1	1
Apă	. . . . . la 100					

Tabelul V

Dinamiea conţinutului în sulfat de neomicină, din colire, pe o perioadă de 60 zile

Perioada determinărilor	Conţinutul în sulfat de neomicină/Formula											
	1		2		3		4		5		6	
	g%	%	g%	%	g%	%	g%	%	g%	%	g%	%
Iniţial	0,9999	99,99	0,9998	99,98	1,0002	100,02	0,9948	99,48	0,9976	99,76	0,9988	99,88
3 zile	0,9446	94,56	0,9287	93,24	0,9321	93,05	0,8924	91,07	0,8276	85,55	0,9156	92,45
7 zile	0,8537	86,00	0,8279	83,54	0,8654	86,50	0,8054	82,10	0,7324	75,46	0,828	83,60
15 zile	0,6800	68,60	0,6532	65,80	0,6923	69,20	0,6725	68,50	0,6312	65,00	0,6810	69,40
60 zile	0,3424	34,50	0,3253	32,80	0,3680	36,80	0,3320	33,80	0,3155	32,40	0,3400	34,30

Formulele 4 –6 conţin soluţia obţinută prin dispersarea comprimatelor de Micerină (echivalent în sulfat de neomicină) în apă distilată, după care se filtrează pentru separarea de excipienţi utilizaţi la comprimare.

Dinamica conţinutului în sulfat de neomicină, din colirele vîscoase realizate s-a urmărit pe o perioadă de 60 de zile. Rezultatele determinărilor (0,1 ml colir se prelucrează ca la trasarea curbei etalon) sînt prezentate în tabelul V.

Degradarea sulfatului de enomicină are loc mai rapid în soluţia apoasă decît în formele farmaceutice solide (comprimate). Analizînd datele din tabelul V se constată o scădere a concentraţiei în sulfat de neomicină, după 60 zile, de la 99,98% la 34,60% (formulele 1—3) şi de la 99,65% la 33,50% (formulele 4—6); o stabilitate mai mare o prezintă colirele care au ca agent vîscozifiant dextranul 70.

Determinarea cantitativă a sulfatului de neomicină din soluţia nazală „PICNAZ"

Soluţia de uz extern „PICNAZ", realizată de industria noastră de medicamente, conţine sulfat de neomicină în concentraţie de 0,5%, în asociere cu clorhidratul de efedrină 1%.

Determinarea conţinutului în sulfat de neomicină s-a efectuat pe probe de 0,1—0,2 ml soluţie care se prelucrează ca la trasarea curbei etalon. Rezultatele determinărilor sînt prezentate în tabelul VI, din care se constată că erorile de dozare se încadrează în limitele metodelor spectrofotometrice.

Prin determinarea sulfatului de neomicină din „Picnaz", timp de 1 an, se constată o scădere a concentraţiei în antibiotic de la 99,98% la 79,63‰ (tabelul VII).

CONCLUZII

În vederea urmăririi stabilităţii sulfatului de neomicină din preparatele farmaceutice s-a adaptat o metodă de determinare spectrofotometrică în vizibil. Metoda constă în precipitarea unei soluţii cu sulfat de neomicină, cu o soluţie de amarant, în mediu acid (creat de soluţia tampon de ftalat acid de potasiu, pH=4) şi determinarea absorbţiei soluţiei de clorant (amarant) rămasă în exces, spectrofotometric, la lungimea de undă de 520 nm.

Determinările sînt exacte şi reproductibile, erorile fiind cuprinse în limitele admise.

Metoda de dozare spectrofotometrică adaptată pe substanţă a fost aplicată la determinarea cantitativă a sulfatului de neomicină din produsele farmaceutice cu bune rezultate.

Metoda de dozare spectrofotometrică furnizează indicaţii cu privire la degradarea sulfatului de neomicină în timp, reacţie însoţită de pierderea activităţii antibioticului.

Tabelul VI

Determinarea cantitativă a sulfatului de neomicină din soluția nazală „Picnaz"

Nr. determinări	Soluție Picnaz (ml)	Sulfat de neomicină (mg)	Sulfat de neomicină găsit			Eroare față medie
			mg/probă	mg/100 ml	%	
1	0,10	0,5	0,4998	499,85	99,97	−0,014
2	0,10	0,5	0,4999	499,99	99,98	−0,004
3	0,10	0,5	0,5000	500,00	100,00	+0,016
4	0,20	1,0	0,9998	499,90	99,98	−0,004
5	0,20	1,0	0,9999	499,95	99,99	+0,006

$n = 5$ $M = 99,984$ $S = 0,0938$ $S_m = 0,0419$
$\alpha = 0,95$ $t\alpha = 2,78$ $A = 99,984 \pm 0,2607$

Tabelul VII

Dinamica conținutului în sulfat de neomicină din soluția nazală „Picnaz"

Nr. determinări	Perioada determinărilor	Sulfat de neomicină	
		mg/100 g soluție	%
1	Inițial	499,9	99,98
2	6 luni	446,2	89,24
3	12 luni	398,15	79,63

Picnaz Seria : 5837 197—113
Valabil pînă la 31 mai 1984.

BIBLIOGRAFIE

1. POPESCU C., BRĂILEANU CL. — Îndreptar farmaceutic, Ed. Medicală, București, 1976.
2. STĂNESCU V., SAVOPOL EM. — Incompatibilități medicamentoase, Ed. Medicală, București, 1980.
3. CIONGA E., AVRAM L. — Medicamente chimioterapice, Ed. Medicală, București, 1978.
4. HODGES N. A., SINGH H. J. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1978, *30*, 737—739.
5. HODGES N. A., WALTON P. G. — *J. pharm. Sci.*, 1981, *70*, 8, 960—961.
6. JAMES W., Mc GINITY J. W. *J. pharm. Sci.*, 1975, *64*, 9, 1566—1 568.
7. *** Farmacopeea Română, ed. a IX-a, Ed. Medicală, București, 1976.
8. MAEHR H., SCHAFFNER C. P. — *Anal. Chem.*, 1964, 36, 104.
9. FOPPIANO R., BROWN B. B. — *J. pharm. Sci.*, 1965, 54, 206.
10. DOULAKAS J. — *Pharm. Acta Helv.*, 1976, *51*, 12, 391—392.
11. GERGELY A. și colab. — *Acta pharm. hung.*, 1980, *50*, 3, 98—101.
12. Mc GINITY, HILL J. A. — *J. pharm. Sci.*, 1976, *65*, 8, 1, 225.

Articol intrat în redacție la 24.X.1984.

Indicele de clasificare : 615.779.931 Neomicină —015.13

SUMMARY

Iuliana Popovici, Eliza Gafițanu, Rodica Cuciureanu, V. Dorneanu, Ortansa Năstasă, Adriana Egher, Elena Acostioaie — SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF NEOMYCIN SULFATE IN PHARMACEUTICAL FORMS

For the determination of neomycin sulfate in pharmaceutical preparations, the Romanian Pharmacopeae, 9th ed. only provides for the microbiological method.

In order to follow up the stability of neomycin sulfate in the magistral and industrial pharmaceutical forms the authos adapted spectrophotometric determination in visible light. The method consists of precipitation of a neomycin sulfate solution with an amaranth solution in acid medium (buffer solution of potassium phthalate acid, pH 4) and determination of the absorbance of the dye solution in excess by spectrophotometry at 520 nm.

The determinations are accurate and reproducible, the errors being within the admissible limits. Spectrophotometric determination, adapted to the substance concerned, was applied for quantitative determination of neomycin sulfate in pharmaceutical products with good results. Similarly, it furnishes indications regarding the degradation of neomycin sulfate with time, a reaction accompanied by loss of the activity of the antibiotic.

РЕЗЮМЕ

Юлиана Попович, Елиза Гафицяну, Родика Кучуряну, В. Доняну, Ортанса Нэстасэ, Адриана Егер, Елена Акостиоае — СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКАЯ ДОЗИРОВКА СУЛЬФАТА НЕОМИЦИНА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ

Для определения деятельности сульфата неомецина фармакологических препаратов, Румынская фармакопея, IX изд. указывает микробиологический способ.

Для определения стойкости сульфата неомицина фармакологических магистральных и промышленных форм принялся способ спектрофотометрического определения видимый. Способ состоит в осаждении раствора сульфата неомецина с раствором амаранта, в кислой среде (созданный буферным раствором кислого фталата калия, pH — 4), и определения абсорбции раствора красителя (амаранта) избыточно оставшеяся, спектрофотометрически, на волне длиной 520 нм.

Определения точные и производительные, ошибки охвачены в допустимых пределах.

Принятый спектрофотометрический способ дозирования применился для определения количества сульфата неомицина фармакологических изделий, хорошими результатами.

Также, дает указания по деградации сульфата неомицина во времени, реакция, сопровожденная потерей антибиотической активности.

Cercetări în seria acizilor alcoxibenzoici. Nota X. Tioureide ale acidului 2,6 — dimetoxibenzoic

Al. Missir, Joana Soare, Ileana Chiriță, Ecaterina Casimato
Laboratorul de chimie Farmaceutică, Facultatea de Farmacie, București

REZUMAT *Prin condensarea 2,6-dimetoxibenzoil-izotiocianatului cu diferite amine aromatice au fost obținute 13 noi tioureide. Structura compușilor sintetizați a fost confirmată de determinările elementelor constitutive și prin analiza spectrală în infraroșu.*

— *Acizi benzoici*
— *Farmacodinamie*
— *Chimie, farmacie.*

În notele noastre anterioare referitoare la acizii alcoxibenzoici am menționat obținerea unor tioureide ale acidului 3,4,5-trimetoxibenzoic (1-5), acidului 3,4,5-trietoxibenzoic (6-8), acidului 2,6-dimetoxibenzoic (9). Rezultatele testărilor farmacodinamice preliminare efectuate (10-12) au demonstrat acțiuni hipocolesterolemiante și antimetabolice la unii dintre compușii experimentați, ceea ce ne-a determinat să continuăm cercetările noastre.

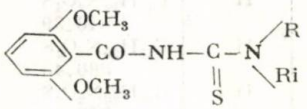


Fig 1

În această lucrare redăm sinteza altor tioureide ale acidului 2,6-dimetoxibenzoic, cu formula generală redată în fig. 1.

Metoda aplicată constă, după cum am mai arătat, în condensarea 2,6-dimetoxibenzoil-izotiocianatului cu amine aromatice primare sau secundare, folosind ca mediu de reacție acetona anhidră (13, 14). Izotiocianatul a fost preparat din clorura acidului și tiocianat de amoniu și pentru condensare cu aminele nu a mai fost izolat din mediul de reacție.

Tabelul I cuprinde unele date referitoare la structura compușilor sintetizați, precum și rezultatele determinărilor cantitative ale elementelor constitutive, care s-au încadrat în limitele erorilor experimentale admise. Analiza spectrofotometrică în infraroșu a confirmat pe deplin structura.

I. N.-(2,6-dimetoxibenzoil)-N-fenil-tioureea

La 2,01 g (0,01 mol) clorură a acidului 2,6-dimetoxibenzoic dizolvate în 30 ml acetonă anhidră se adaugă 0,76 g (0,01 mol) tiocianat de amoniu, în prealabil uscat la 100° și se încălzește la reflux timp de

Tabelul I

Număr compus	R	R_1	Formula moleculară / Greutate moleculară	Determinare cantitativă C% t / e	H% t / e	N% t / e	S% t / e
I	$-C_6H_5$	H	$C_{16}H_{16}N_2O_3S$ 316,38	60,73 / 60,45	5,10 / 4,95	8,86 / 8,65	10,14 / 10,30
II	$-C_6H_5$	$-C_6H_5$	$C_{22}H_{20}N_2O_3S$ 392,47	67,32 / 67,05	5,14 / 5,30	7,14 / 7,35	8,17 / 8,05
III	$-C_6H_4(CH_3)$ (o)	H	$C_{17}H_{18}N_2O_3S$ 330,40	61,79 / 61,95	5,49 / 5,70	8,48 / 8,15	9,70 / 9,40
IV	$-C_6H_4(CH_3)$ (m)	H	$C_{17}H_{18}N_2O_3S$ 330,40	61,79 / 61,60	5,49 / 5,30	8,48 / 8,70	9,70 / 9,85
V	$-C_6H_4(CH_3)$ (p)	H	$C_{17}H_{18}N_2O_3S$ 330,40	61,79 / 61,55	5,49 / 5,60	8,48 / 8,72	9,70 / 9,56
VI	$-C_6H_3(CH_3)2$ (2,4)	H	$C_{18}H_{20}N_2O_3S$ 330,42	62,77 / 62,55	5,85 / 5,70	8,14 / 8,35	9,31 / 9,17
VII	$-C_6H_3(CH_3)$ (2,6)	H	$C_{18}H_{20}N_2O_3S$ 344,42	62,77 / 63,05	5,85 / 5,72	8,14 / 8,32	9,31 / 9,17
VIII	$-C_6H_4(OCH_3)$ (o)	H	$C_{17}H_{18}N_2O_4S$ 346,39	58,94 / 58,75	5,24 / 5,42	8,09 / 8,27	9,26 / 9,05
IX	$-C_6H_4(OCH_3)$ (m)	H	$C_{17}H_{18}N_2O_4S$ 346,39	58,94 / 58,82	5,24 / 5,45	8,09 / 8,17	9,26 / 9,32
X	$-C_6H_4(OCH_3)$ (p)	H	$C_{17}H_{18}N_2O_4S$ 346,39	58,94 / 58,75	5,24 / 5,05	8,09 / 8,22	9,26 / 9,04
XI	$-C_6H_4(OC_2H_5)$ (0)	H	$C_{18}H_{20}N_2O_4S$ 360,43	59,98 / 59,72	5,59 / 5,71	7,77 / 7,55	8,90 / 8,75
XII	$-C_6H_4(OC_2H_5)$ (m)	H	$C_{18}H_{20}N_2O_4S$ 360,43	59,98 / 59,65	5,59 / 5,42	7,77 / 7,65	8,90 / 8,72
XIII	$-C_6H_4(OC_2H_5)$(p)	H	$C_{18}H_{20}N_2O_4S$ 360,43	59,98 / 59,72	5,59 / 5,70	7,77 / 7,54	8,90 / 8,68

t = teoretic.
e = experimental.

30 min. După răcire, se adaugă în mici porțiuni și sub agitare continuă 0,91 ml (0,93 g) anilină (0,01 mol) în 5 ml acetonă anhidră și se continuă încălzirea încă o oră. Se răcește amestecul de reacție, apoi se toarnă în apă rece (aproximativ 500 ml) și produsul solid format se separă prin filtrare. După uscare și recristalizare din alcool butilic normal rezultă 2,40 g (rdt. 75,95%).

II. *N-(2,5-dimetoxibenzoil)-N' N'-difenil-tioureea*

Tehnica de lucru similară compusului precedent, luîndu-se în lucru 4,02 g (0,02 mol) clorură a acidului, 1,52 g (0,02 mol) tiocianat

de amoniu și 3,38 g (0,02 moli) difenilamină. Prin recristalizare din alcool propilic normal se obțin 0,70 g (rdt. 59,85%) cristale mici acisulare, galbene, p.t. = 149°C, solubile la rece în acetonă și cloroform, la cald, în alcool etilic, alcooli propilic normal, benzen, etilenglicol, insolubile în apă.

III. *N-(2,6-dimetoxibenzoil)-N'-(o-tolil)-tioureea*

Se lucrează același mod cu 2,14 g (2,13 ml) (0,02 mol) o-toluidină. După recristalizare din amestec alcool etilic-alcool propilic normal (1:2) rezultă 4,50 g (rdt. 68,07%) cristale albe sidefoase, p.t. = 194°C, solubile în acetonă, cloroform, benzen la rece, în alcool etilic, alcool izopropilic, toluen, etilenglicol la cald, greu solubile la cad în alcool propilic normal, insolubile în apă.

IV. *N-2,6-dimetoxibenzoil)-N'-(m-tolil)-tioureea*

Mod de lucru asemănător, fiind necesare 2,14 g (2,15 ml) (0,02 mol) m-toluidină : se purifică din alcool butilic normal. Rezultă 4,70 g (rdt. 71,10%) pulbere cristalină, slab gălbuie, pt. = 134°C, solubilă la rece în acetonă, cloroform, benzen, la cald în alcool etilic, alcool butilic normal, etilenglicol, insolubilă în apă.

V. *N-(2,6-dimetoxibenzoil)-N'-(p-tolil)-tioureea*

Se aplică același procedeu de sinteză, pentru condensarea acilizotiocianatului fiind necesare 2,14 g (0,02 moli) p-toluidină. Recristalizarea produsului din alcool butilic normal are ca rezultat 4,20 g (rdt. 63,54%) pulbere microcristalină alb-gălbuie, p.t. = 164°C, solubilă la rece în acetonă, cloroform, benzen, dioxan, la cald în alcool etilic, alcool propilic normal, alcool butilic normal, etilenglicol, insolubile în apă.

VI. *N-(2,6-dimetoxibenzoil)-N'-(2',4'-dimetil-fenil-tioureea*

Tehnică de lucru asemănătoare, folosindu-se 2,42 g (2,47 ml) (0,02 mol) m-xilidină asimetrică. Prin recristalizare din alcool izopropilic se obțin 3,90 g (rdt. 56,60%), cristale lamelare slab gălbui, p.t. = 200,5°C, solubile la rece în acetonă, cloroform, DMF, DMSO, dioxan, la cald în alcool propilic normal, alcool izopropilic, alcool etilic, insolubile în apă.

VII. *N-(2,6-dimetoxibenzoil)-N'-(2',6'-dimetilfenil-tioureea*

Se lucrează în mod identic cu 2,42 g (2,47 ml) (0,02 mol) m-xilidină simetrică. După recristalizare din alcool izobutilic rezultă 4,25 g (rdt. = 61,68%), pulbere microcristalină gălbuie, pt = 243°C, solubilă la rece în acetonă, dioxan, cloroform, la cald în alcool metilic, alcool etilic, alcool propilic normal, alcool izobutilic, insolubilă în apă.

VIII. *N-(2,6-dimetoxibenzoil)-N-(2'-metoxifenil)-tioureea*

Lucrîndu-se în același mod cu 2,46 g (2,22 ml) (0,02 mol) o-anisidină, după recristalizare din alcool propilic normal se obțin 4,25 g (rdt. 61,33%) microcristale sidefoase, strălucitoare, slab gălbui, p.t. = 174,5°C, solubile la rece în acetonă, cloroform, benzen, dioxan, la cald în alcool etilic, alcool metilic, alcool propilic normal, alcool izopropilic, insolubile în apă.

IX. *N-(2,6-dimetoxibenzoil)-N'-(3'-metoxifenil)-tioureea*

Modul de lucru asemănător, fiind necesare 2,46 g (2,22 ml) (0,02 mol) m-anisidină, prin recristalizare din alcool propilic normal se obțin 4,40 g (rdt. 63,49%) cristale aciculare albe, p.t. = 124°C, solubile la rece în cloroform, acetonă, benzen, la cald în alcool etilic, alcool propilic normal, alcool izopropilic, insolubile în apă.

X. *N-(2,6-dimetoxibenzoil)-N'-(4'-metoxifenil)-tioureea*

Se lucrează în același mod, cu 2,46 g (0,02 mol) p-anisidină ; după recristalizare din alcool izobutilic rezultă 4,10 g (rdt. 59,16%) pulbere microcristalină slab gălbuie, p.t. = 170°C, solubilă la rece în acetonă, dioxan, la cald în alcool etilic, alcool propilic normal, alcool izobutilic, insolubilă în apă.

XI. *N-(2,6-dimetoxibenzoil)-N'-(2'-etoxigenil)-tioureea*

Tehnica de lucru asemănătoare, folosindu-se 2,74 g (2,60 ml) (0,02 mol) o-fenetidină. Prin recristalizare din alcool izobutilic se obțin 4,75 (rdt. 65,97%) microcristale slab-gălbui, p.t. = 189°C, solubile la rece în acetonă și cloroform, la cald în alcool metilic, alcool etilic, alcool propilic normal, insolubile în apă.

XII. *N-(2,6-dimetoxibenzoil)-N'-(3-etoxifenil)-tiroureea*

Se lucrează în același mod cu 2,74 g (2,60 ml) (0,02 mol) m-fenetidină. După recristalizare din alcool izopropilic rezultă 4,20 g (rdt. 58,33%) cristale albe, strălucitoare, p.t. = 130°C, solubile la rece în acetonă, cloroform, DMSO și DMF, greu solubile la rece în alcool metilic, solubile la cald în alcool etilic, alcool propilic normal, alcool izopropilic, insolubile în apă.

XIII. N-2,6-dimetoxibenzoil)-N'-(4'-etoxifenil)-tioureea

Prin aceeași tehnică de lucru și folosind 2,74 g (2,60 ml) (0,02 mol) p-fenetidină și după recristalizare din alcool izopropilic se obțin 4,30 g (rdt. 59,72%) pulbere microscristalină, gălbuie, p.t. = 173°C, solubilă la rece în alcool propilic, alcool izopropilic și insolubilă în apă.

CONCLUZII

Lucrarea reprezintă o continuare a cercetărilor noastre asupra acizilor alcoxibenzoici și redă sinteza a 13 noi tioureide ale acidului 2,6-dimetoxibenzoic. S-a aplicat metoda condensării 2,6-dimetoxibenzoil-izotiocianatului cu diferite amine aromatice. Pentru fiecare compus s-au stabilit condițiile de reacție în vederea obținerii unor randamente maxime, cît și principalele constante fizice.

Structura noilor compuși, dedusă prin sinteză, a fost confirmată prin analiza cantitativă a elementelor constitutive și spectrofotometric în infraroșu.

BIBLIOGRAFIE

1. MISSIR AL., MIU C., CIONGA E. — *Farmacia (Buc.)*, 1977, XXV, 2, 123—128.
2. MISSIR AL., ZOTA V., NEACȘU MARIA — *Farmacia (Buc.)*, 1978, XXVI, 3, 183—186.
3. MISSIR AL., ZOTA V., NEACȘU MARIA — *Farmacia (Buc.)*, 1979, XXVII, 4, 217—220.
4. MISSIR AL., ZOTA V., NEACȘU MARIA — *Farmacia (Buc.)*, XXVIII, 3, 181—184.
5. MISSIR AL. și colab. — *Farmacia (Buc.), 1982*, XXX, 4, 225—230.
6. SOARE JEANA și colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1979, XXVII, 211—216.
7. SOARE JEANA, MISSIR AL., CHIRIȚĂ ILEANA, ZOTA V. — *Farmacia (Buc.)*, 1981, XXIX, 2, 93—98.
8. ZOTA V. și colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1981, XXIX, 3, 139—144.
9. MISSIR AL., ZOTA V., SOARE JEANA, CHIRIȚĂ ILEANA — *Farmacia (Buc.)*, 1984, XXXII, 1, 53.
10. CRISTEA ELENA, MISSIR AL., RIZEA V., NICHIFOR MAGDALENA — *Farmacia (Buc.)*, 1979, XXVII, 2, 91—98.
11. CRISTEA ELENA și colab. — ***Farmacia (Buc.)*, 1980, XXVIII, 1, 7—16.**
12. CRISTEA ELENA și colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1982, XXX, 1, 41—48.
13. DURANT G. J., Smith C. M., SPIKETT R.G.W., WRIGHT S.H.B. — *J. Med. chem.*, 1966, 9, 26.
14. *** — *Organie Synthesis (N. Y.)*, 1962, III, 735.

Articol intrat în redacție la 7.XII.1984

Indicele de clasificare : 615.752.6—015

SUMMARY

Al. Missir, Jeana Soare, Ileana Chiriță, Ecaterina Casimate — INVESTIGATION ON THE ALCOXYBENZOIC ACID SERIES. NOTE X. THE THIOUREIDS OF 2,6-DIMETOXYBENZOIC ACID

By condensation of 2-6-dimethoxybenzoil-isothiocyanate with different aromatic amines, 13 new thioureids were obtained. The structure of the synthesized compounds was confirmed by determination of the constituents and by spectral analysis in infra red light.

РЕЗЮМЕ

А. Миссир, Жана Соаре, Иляна Кириця, Екатерина Касимото — ИССЛЕДОВАНИЯ СЕРИИ АЛКОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ. ЗАМЕЧАНИЕ X. ТИОУРЕИДЫ КИСЛЛОТЫ 2,6 — ДИМЕТОКСИБЕНЗОИК

Конденсацией 2,6-диметоксибензоила-изотиоцианата разными ароматичными аминами получили 13 новых тиореид. Структура синтетизированных составляющих подтвердилась определениями составляющих элементах и красноспектральным анализом.

Cercetarea ureei serice la cobai trataţi cu fenilbutazonă, Fe^{2+} şi Mg^{2+}*

I. Máthé, V. Bota, Iulia Kovács, Alexandrina Oşan, Sára Adam

Facultatea de Farmacie, I.M.F. Tîrgu-Mureş

REZUMAT *S-a cercetat efectul toxic al fenilbutazonei şi eventuala acţiune protectoare a fierului şi magneziului. Experienţele au fost efectuate pe cobai. Un lot de animale a fost tratat cu fenilbutazonă, un alt lot a primit, pe lîngă fenilbutazonă şi fier sub forma de sirop antianemic, Ferobot, iar un alt lot a fost tratat ca şi precedentul, primind în plus şi magneziu. Rezultatele au fost comparate cu un lot de cobai martor netratat.*

La lotul de animale tratate cu fenilbutazonă s-a constatat o creştere statistic semnificativă a ureei serice faţă de lotul martor. Această creştere se datorează toxicităţii fenilbutazonei, mai ales asupra rinichiului şi ficatului, fapt sugerat şi de scăderea paralelă a proteinemiei.

Administrarea simultană a fierului şi a magneziului cu fenilbutazonă are ca urmare o ameliorare a parametrilor studiaţi.

— *Fenilbutazonă*
— *Efect*
— *Uremie*
— *Experiment*

Fenilbutazona este un derivat al pirazolidin 5,6-dionei, folosit ca antiinflamator nesteroidic, îndeosebi în gută, artrită reumatoidă şi alte afecţiuni inflamatorii. Intră în compoziţia produselor : Fenilbutazonă, Alindor, Fehinizon, Reumanol (R. P. Polonă), Timanol (R. F. Germania, Reopirin (R.P. Ungară), Reumapyrine (R.P. Polonă) (10).

Pe lîngă efectele sale analgezice, antiinflamatoare, antipiretice şi uricozurice prezintă şi efecte nedorite, toxice. Toxicitatea fenilbutazonei afectează îndeosebi sîngele, măduva osoasă hematogenă, rinichii, ficatul şi produce fenomenul de inducţie enzimatică (1, 5, 6, 8). Ca urmare s-a cercetat ureea serică la cobaii trataţi cu fenilbutazonă, Fe^{2+} şi Mg^{2+}.

MATERIAL ŞI METODĂ

Experienţele s-au efectuat pe loturi de cîte 8 cobai, cu greutate medie de 630 g.

Lotul I a servit drept martor.

* Comunicare prezentată la Sesiunea Ştiinţifică a Cadrelor Didactice, I.M.F., Tîrgu Mureş, 15.XII.1984

Lotul al II-lea a fost tratat zilnic cu fenilbutazonă în doză de 7 mg/kcorp și amidopirină 3.5 mg/kcorp.

Lotul al III-lea a fost tratat ca și precedentul, primind în plus 14 mg Fe^{2+}/kcorp.

Lotul al IV-lea a fost tratat ca și lotul al III-lea primind în plus 6 mg Mg^{2+}/kcorp.

Fenilbutazona a fost administrată peroral sub formă de suspensie, într-un sirop de zaharoză, iar Fe^{2+} sub formă de sirop antianemic „Ferobot" (1).

După 4 săptămîni de tratament, animalele au fost sacrificate prin secționarea venei jugulare, iar sîngele s-a recoltat pe heparină. Din serul obținut prin centrifugare s-a determinat ureea prin metoda cu urează, urmată de reacția Berthelot (4, 11), iar proteinele serice prin metoda biuretului (4).

Rezultatele experimentale au fost evaluate statistic prin testul „t" Student. Rezultatele au fost considerate semnificative dacă $p \leqslant 0,05$.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În tabelul I sînt redate rezultatele obținute la determinarea ureei și proteinelor din ser.

Tabelul I

Animale de experiență	Uree (mg%)	Proteine (%)
Lotul I	31,66±1,24	6,45±0,02
Lotul II	56,85±0,94 t = 10,4 p < 0,001	6,39±0,04 t = 1,32 p < 0,05
Lotul III	54,49±1,43 t = 6,35 p < 0,001	6,66±0,064 t = 45,85 p < 0,001
Lotul IV	48,60±0,91 t = 11,01 p < 0,001	6,97±0,07 t = 7,12 p < 0,001

În cazul lotului de animale tratate cu fenilbutazonă se constată o creștere cu 79,56%, statistic semnificativă, a ureei serice față de lotul martor ($t = 10,4$; $p<0,001$). Paralel cu creșterea ureei serice se constată o ușoară scădere, dar statistic semnificativă, a proteinemiei față de lotul martor.

În cazul lotului al III-lea, unde animalele pe lîngă fenilbutazonă au primit și Fe^{2+}, uree serică prezintă o creștere cu 72,11%, statistic semnificativă ($t = 6,35$; $p<0,001$). Față de lotul al II-lea se constată o mică scădere a ureei serice și o ușoară creștere a proteinemiei. Creșterea proteinemiei față de lotul martor este statistic semnificativă ($t= 45,85$; $p<0,001$).

În cazul lotului al IV-lea, unde animalele pe lîngă fenilbutazonă au primit Fe^{2+} și M^{2+}, se observă o creștere a proteinemiei și o scădere

a ureei serice. Această creștere a proteinemiei față de lotul martor este statistic semnificativă ($t = 7,12$; $p<0,001$). Față de lotul martor, ureea serică prezintă încă valori ridicate, dar față de lotul al II-lea unde animalele au primit numai fenilbutazonă, se constată scăderea ureei serice de la 56,85 mg% la 48,6 mg%, ceea ce reprezintă o scădere de 14,5%, dar o creștere a proteinemiei cu 8,06%.

Se produc creșteri ale ureei în insuficiența renală, degradarea excesivă de proteine, tratament cu corticoizi etc. Se știe că fenilbutazona induce mobilizarea glicocorticoizilor, care intervin în catabolismul proteinelor la nivelul ficatului și în sinteza acelor aminoacizi care prin glicogeogeneză pot fi transformați în glucide. Pe lîngă acest efect, fenilbutazona cauzează și sindroame cu dezechilibru hidroelectrolitic (2, 3).

Fe^{2+} și Mg^{2+} prezintă efecte antitoxice și de protejare a ficatului față de substanțe toxice, cum este și fenilbutazona (1, 7). Mg^{2+} are un efect de activare a sintezei proteinelor, deci și a sintezei enzimelor care intervin în detoxifiere. Fierul este un component al sistemului enzimatic citocrom-P 450-reductaza (NADPH-citocrom-c-reductaza) din microzomii hepatici. Se pare că fierul, împreună cu magneziul, favorizează în ficat sinteza proteinelor și le menține la valori apropiate de cele normale, suplinind astfel proteinele catabolizate. Pe de altă parte s-a semnalat că lipsa de fier potențează acțiunea toxică a unor substanțe, favorizînd retenția plumbului în ficat, rinichi și oase (9).

Determinînd coeficientul de corelație și dreapta de regresie pentru parametrii proteinelor totale din ser — ureea serică : $y = 123,9-10,4\ x$; $r = -0,91$; $p<0,01$. Corelația este semnificativă. Se constată că scăderea proteinelor totale din ser are ca urmare o creștere a ureei serice.

CONCLUZII

Fenilbutazona contribuie la creșterea ureei serice față de lotul martor. Această creștere are loc datorită toxicității fenilbutazonei, mai ales asupra rinichiului și ficatului, fapt sugerat și de scăderea paralelă a proteinemiei.

La administrarea simultană a fierului și a magneziului cu fenilbutazonă se constată o îmbunătățire a parametrilor studiați.

Datorită toxicității fenilbutazonei este necesară reevaluarea și judecarea mai riguroasă a domeniilor sale de utilizare.

BIBLIOGRAFIE

1. BOTA V. și colab. — Influența unui sirop cu Fe^{2+} asupra modificărilor produse de fenilbutazonă în metabolismul unor enzime și electroliți. Comunicare la Congresul Național de Farmacie, București, 1984, în volum, p. 273.
2. HUSMANN F. — *Eular Bul.*, 1981, 2, 36.
3. KNOLL J. — Gyógyszertan vol. I, Ed. Medicina, Budapesta, 1983, p. 131.
4. MANTA I. și colab. — Metode biochimice în laboratorul clinic. Ed. „Dacia", Cluj-Napoca, 1976, p. 117, 140.
5. MÁTHÉ I., BOTA V., OSAN ALEXANDRINA, TAMBREA MARIOARA — Studiul acțiunii plumbului și fenilbutazonei asupra activității ALA-dehidrazei și efectul protector al fierului. Comunicare la Congresul Național de Farmacie, București, 1984, în volum, p. 281.
6. MOGOȘ GH. — Intoxicații acute. Diagnostic și tratament. Ed. Medicală, București, 1981, p. 324.

7. MUTSCHLER E. — *Dtsch. Apoth. Z.*, 1982, 122, 107.
8. PANAITESCU GH., POPESCU E. A. — Efecte secundare ale medicamentelor. Ed. Medicală, Bucureşti, 1970, p. 67.
9. SIX K. M., CROGER R. A. — *J. Lab. clin. Med.*, 1972, 79, 128.
10. STĂNESCU V., SAVOFOL E. — Incompatibilităţi medicamentoase, Ed. Medicală, Bucureşti, 1981, p. 486.
11. *** — Determinarea ureei serice. Test elaborat de Catedra de Biochimie Medicală, I.M.F. Cluj-Napoca.

Articol intrat în redacţie la 29.I.1985

Indicele de clasificare : 615.759 Fenilbutazonă —092.259—06:606.153.495.2

SUMMARY

I. Máthé, V. Bota, Iulia Kovács, Alexandrina Oşan, Sára Adam — STUDY OF SERUM UREA NI GUINEA PIGS TREATED WITH PHENYLBUTAZONE, Fe^{2+} and Mg^{2+}

The authors studied the toxic effect of phenylbutazone and the eventual protective action of iron and magnesium. The experiments were carried out on guinea pigs. Three animal lots were studied : the first treated with phenylbutazone, the second with phenylbutazone and an antianemic iron syrop — Ferobothe third olt was similar to the second but received in addition magnesium. The results were compared with a control lot that received no treatment.

In the first lot treated with phenylbutazone there was a statistically significant increase in serum urea as compared to the controls, due to the toxic action of phenylbutazone especially upon the kindney and liver, as also suggested by the parallel increase in proteinemia.

The addition of iron and magnesium to phenylbutazone resulted in improvement of the parameters studied.

РЕЗЮМЕ

И. Мате, В. Бота, Юлия Ковач, Александрина Ошан, Сара Адам — ИССЛЕДОВАНИЕ СЫВОРОТНОЧНОЙ УРЕИ У БЕЛЫХ КРЫС, ЛЕЧЕННЫХ ФЕНИЛБУТАЗОНОМ, Fe^{2+} и Mg^{2+}

Исследовался токсичный эффект фенилбутазона и эвентуальное защитное действие железы и магния. Опыт осуществился на белых крыс. Партия животных лечилась фенилбутазоном, другая партия по мимо фенилбутазона получила и железу ввиде противоанемийного сиропа феробот, а другая партия лечилась как и последняя добавляясь и магний.

Партия животных леченных фенилбутазоном, представила значительную статистическую повышение сыворотночной уреи в сравнение с партией — свидетель. Это повышение определяется токсичности фенилбутазоном, особено на почки и печень, это показано и унижением одновременно и протеинемии.

Одновременное администрирование желези и магния с фенилбутазоном улучшает исследуемые параметры.

Cercetări asupra flavonelor din florile de Prunus Spinosa L

M. Tămaș

Facultatea de Farmacie, Cluj-Napoca

REZUMAT *S-a efectuat un studiu calitativ și cantitativ al flavonelor din florile de* P. spinosa L. *și din tinctura homeopată obținută din florile proaspete. Prin cromatografie pe strat subțire de celuloză microcristalină, tehnica bidimensională, am pus în evidență un număr de 13 glicozide flavonice (9 principale) și 2 agliconi liberi (în urme). Prin cromatografie și analiză spectrală în UV am identificat ca agliconi flavonici quercetolul și kempferolul.*

În florile uscate am determinat un conținut de 3,4% flavonoide totale, exprimate în rutozidă, și 1,16% agliconi flavonici totali, exprimați în quercetol. Raportul cantitativ dintre cei 2 agliconi este 1:2,6 (quercetol : kempferol).

Tinctura homeopată conține aceleași fracțiuni flavonoidice ca și florile uscate și are un conținut de 0,20% flavonoide totale, exprimate în rutozidă.

— ***Flavone*** — *Tincturi*
— *Plante medicinale* — *Homeopatie*

Arbust spinos, foarte ramificat, cu aspect de tufă deasă cu flori solitare mici, de 1—1,5 cm, ce apar înaintea frunzelor, cu petale albe și stamine numeroase, *Prunus spinosa L,* porumbarul (fam. *Rosaceae)* este o plantă rustică, puțin pretențioasă în ceea ce privește condițiile de mediu, întîlnită din zona de cîmpie pînă în cea colinară, prin luminișuri și margini de păduri, terenuri necultivate, margini de drumuri și căi ferate, pășuni, fînețe (2).

De la această specie se recoltează în scopuri medicinale atît florile *(Pruni spinosi flos),* cît și fructele *(Pruni spinosi fructus)* (2).

În compoziția chimică a florilor se citează : nitriglicozid, amigdalină (în urme), glicozide flavonice ale quercetolului și kempferolului (8). Florile se utilizează ca diuretice, lexative, depurative, antihipertensive și sedative (1, 2) și ca remediu homeopatic (18). La noi în țară, produsul *Pruni spinosi flos* se utilizează numai în medicina populară.

Primii autori care s-au ocupat cu studiul flavonelor din flori au fost Perkin și Phipps (cit. de 15), care au extras din flori kempferol și quercetol ; Panizo și Acebal (cit de 15) au identificat cei doi flavoni atît în flori cît și în frunze, iar Fuchs (5) a studiat sis-

tematic flavonele din flori, punînd în evidență, pe lîngă cei 2 agliconi flavonici liberi, și 7 glicozide ale quercetolului și kempferolului. Flavonoidele din frunze au fost studiate de Cronenberger (3, 4), Hörhammer și colab. (9), Makarov și colab. (11, 12, 13), care identifică glicozide ale quercetolului și kempferolului.

Acțiunea farmacodinamică a extractelor din flori și a flavonelor izolate a fost studiată de Makarov și colab. (14, 15) care au constatat că extractele și flavonele din flori reduc permeabilitatea capilară, prezintă acțiune antiinflamatoare, acțiune spasmolitică, diuretică și natriuretică, glicozidele kempferolului fiind mai active decît kempferolul liber.

Avînd în vedere că pînă în prezent nu au fost studiate flavonoidele din produsul românesc, ne-am propus să determinăm conținutul de flavone din flori, să facem o analiză calitativă a glicozidelor flavonice și a agliconilor lor, să stabilim raportul cantitativ, între cei doi agliconi semnalați. De asemenea am urmărit și o analiză calitativă a flavonoidelor din tinctura homeopată preparată la Facultatea de Farmacie din Cluj-Napoca și determinarea conținutului de flavone în această tinctură.

MATERIAL ȘI METODE

Am utilizat produs vegetal uscat care a fost recoltat din jurul Clujului în luna mai 1984, cînd cca 1/2 din flori erau deschise, iar celelalte erau în stadiu de boboc.

Pentru analiza calitativă, 1,0 g produs vegetal uscat adus la o pulbere fină se extrage de 2 ori cu cîte 50 ml alcool metilic pe baia de apă în fierbere, într-un balon prevăzut cu refrigerent ascendent, de fiecare dată timp de 30 min. După răcire se filtrează, iar soluțiile reunite se aduc la semn cu alcool metilic, într-un balon cotat de 100 ml *(soluția a)*. Analiza calitativă a glicozidelor flavonice am efectuat-o prin cromatografie în strat subțire de celuloză microcristalină („Avicel" Merck), tehnica bidimensională, utilizînd ca faze mobile în direcția I alcool butilic terț.-acid acetic-apă (3:1:1) și în direcția II acid acetic 15%. Identificarea am efectuat-o cu $AlCl_3$ sol. 2,5% în alcool etilic și examinare în lumină UV (6, 10, 17).

Agliconii flavonici au fost obținuți prin hidroliză acidă, 10 ml soluție a se tratează cu 10 ml HCl 2N într-un balon prevăzut cu refrigerent ascendent și se menține 2 ore pe baza de apă în fierbere. După răcire, soluția se extrage de 2 ori cu cîte 15 ml acetat de etil, într-o pîlnie de separare. Soluțiile reunite de acetat de etil se spală de 2 ori cu apă pentru îndepărtarea urmelor de acid, apoi se evaporă la sec. Reziduul se reia cantitativ cu 5 ml alcool metilic și se aduce la 5,0 ml *(soluția b)*. Analiza agliconilor am efectuat-o prin CSS de celuloză microcristalină, utilizînd ca fază mobilă amestecul Forestal pentru agliconi (acid acetic-acid clorhidric-apă 30:3:10), iar ca substanțe etalon soluții metanolice 0,01% de quercetol și kempferol. Identificarea am efectuat-o cu $AlCl_3$ soluție etanolică 2,5% și examinare în lumină UV (10, 6, 17). În vederea analizei spectrale în UV am aplicat pe o placă cu strat subțire de celuloză. 250 µl soluție b, aplicînd un spot liniar de 10 cm lățime. După developare, pe o distanță de 12 cm și îndepărtarea solventului, placa se examinează în lumină UV, se delimitează zonele quercetolului și kempferolului, apoi se detașează substratul, care se

tratează cu alcool metilic sub agitare, celuloza se separă prin centrifugare, iar soluția obținută se supune analizei spectrale în UV la un aparat SPECORD UV-VIS. Spectrele înregistrate se compară cu cele ale soluțiilor etalon și cu datele din literatură (7, 10, 16).

Determinarea cantitativă am efectuat-o atît pentru glicozidele flavonice, pentru totalul agliconilor, cît și pentru kempferolul și quercetolul separați prin CSS preparativă, după tehnica descrisă la analiza calitativă a agliconilor flavonici.

Glicozidele flavonice au fost determinate din soluția a după tehnica indicată de F.R. ed. a IX-a (19) pentru *Cynarae folium* și exprimarea conținutului în rutozidă. Agliconii flavonici totali, rezultați după hidroliză acidă, i-am determinat din soluția b prin calcularea conținutului cu ajutorul unei curbe de etalonare construită cu quercetol (Merck) dintr-o soluție 0,01% în alcool metilic. În acest scop în 5 baloane cotate de 25 ml se introduc 0,1, 0,25, 0,50, 0,75 și 1,0 ml din soluția de mai sus, se adaugă 3 ml soluție $AlCl_3$(R) și se completează la semn cu alcool metilic. După 45 min. se citește extincția la 458 nm în cuve de 1 cm față de probe martor preparate din aceeași cantitate de soluție, completate la semn cu alcool metilic. Cu ajutorul extincțiilor citite am construit o curbă de etalonare.

Pentru determinarea agliconilor totali din soluția b, se introduc 0,15 ml într-un balon cotat de 25 ml, se adaugă 3 ml soluție $AlCl_3$(R) și se completează la semn cu alcool metilic. Se citește extincția după 45 min., la 458 nm, față de o probă martor preparată din 0,15 ml sol. b adusă la semn cu alcool metilic.

În vederea determinării individuale a celor doi agliconi flavonici, am aplicat pe o placă preparativă cu celuloză 300 µl din soluția b, cromatografiată după tehnica descrisă la analiza calitativă a agliconilor. Soluțiile metanolice ale celor doi agliconi separați în acest mod au fost tratate ca mai sus și, pe baza extincțiilor citite, s-a determinat conținutul procentual al fiecărui aglicon în florile de *Prunus spinosa*.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din analiza cromatogramei bidimensionale (fig. 1) se constată că în florile de *P. spinosa* sînt prezente 13 glicozide flavonice (dintre care 9 majore, iar altele 4 numai în urme) și 2 agliconi liberi și aceștia numai în urme. După hidroliza acidă, am pus în evidență pe cale cromatografică 2 agliconi, care, după comportamentul cromatografic, corespund kempferolului și quercetolului, avînd aceeași fluorescență (galben-verzuie) și aceeași valoare Rf (0,62 și, respectiv, 0,42). Identitatea lor a fost confirmată și prin analiza spectrului de absorbție în UV, avînd aceleași maxime cu cele ale substanțelor etalon și cu cele citate în literatură : pentru kempferol la 266 și 367 nm, iar pentru quercetol la 255 și 370 nm.

În florile uscate de *P. spinosa* am determinat un conținut de 3,40% flavonoide totale exprimate în rutozidă. Agliconii totali rezultați după hidroliză se găsesc în concentrație de 1,16% exprimați în quercetol. În urma separării cromatografice a celor 2 agliconi flavonici, am determinat un conținut de 0,321% quercetol și 0,72% kempferol, adică un raport de 1:2,6% (quercetol/kempferol).

În ceea ce privește tinctura homeopatică de *Prunus spinosa*, preparată în Laboratorul de Microproducție al Facultății de Farmacie din

Cluj-Napoca, aceasta conține toate fracțiunile flavonoidice identificate și în florile uscate iar din punct de vedere cantitativ conține 0,20% flavonoide totale exprimate în rutozidă.

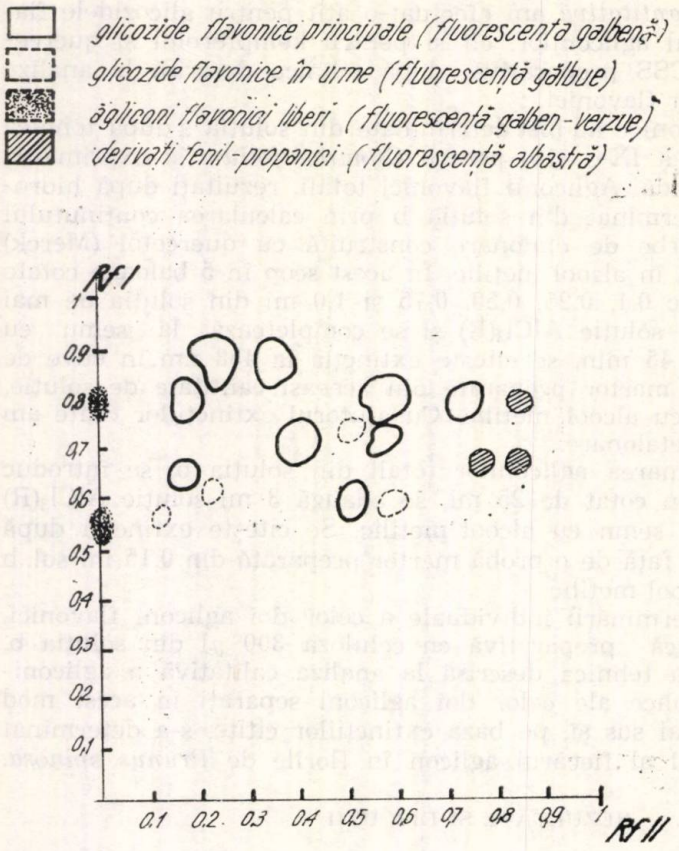


Fig. 1. — Cromatograma bidimensională a flavonoidelor din florile de *Prunus spinosa L.*

CONCLUZII

S-a efectuat o analiză calitativă și cantitativă a flavonelor din florile uscate și din tinctura homeopată de *Prunus spinosa*. Prin metoda cromatografică pe strat subțire s-au evidențiat 13 glicozide flavonide și 2 agliconi liberi.

S-a identificat kempferolul și quercetolul ca agliconii flavonici atît prin analiză cromatografică, cît și prin analiză spectrală în UV.

S-a stabilit raportul cantitativ între quercetolul și kempferolul din florile de *P. spinosa*, relevîndu-se că predomină glicozide ale kempferolului față de cele ale quercetolului. Cei doi agliconi se găsesc în raport de 1:2,6 (quercetol/kempferol).

BIBLIOGRAFIE

1. CONSTANTINESCU D. GR., HAȚIEGANU ELENA — Plantele medicinale, Ed. Medicală, București, 1979.
2. CRĂCIUN F., BOJOR O., ALEXAN M. — Farmacia Naturii, vol. I, Ed. „Ceres", București, 1977, p. 216.

3. CRONENBERG L. — *C. R. Acad. Sci. Paris*, 1959, *249*, 22, 2 423.
4. CRONENBERG L. — *C. R. Acad. Sci. Paris*, 1959, *249*, 25, 2 866.
5. FUCHS K. — Zur Kentnis der Inhaltstoffe von Prunus spinosa L. und einiger Rosaccenarten. Diss., Munchen, 1959
6. GRIGORESCU E. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, *10*, 6, 353.
7. HARBORNE J. B., MABRY T. J., MABRY HELGA — The Flavonoides Chapman and Hall, Londra, 1975.
8. HOPPE H. — Drogenkunde, ed. a 8-a, vol. I. W. de Gruyter, Berlin — New York, 1975.
9. HÖRHAMMER L., ENDDRES L., WAGNER H., RICHTHAMMER R. — *Arch. Pharm.*, 1957, *290*, 224
10. MABRY T. J., MARKHAM K. R., THOMAS M. B. — The systematic identification of flavonoides. Springer Verlag, Berlin, 1970.
11. MAKAROV V. A. — *Him. Prir. Soedin.*, 1968, 4, 248.
12. MAKAROV V. A., SINKARENKO A. L. — *Him. Prir. Soedin.*, 1968, 5, 360.
13. MAKAROV V. A., SINKARENKO A. L., LITVINENKO V. I. — *Him. Prir. Soedin.*, 1969, 5, 345.
14. MAKAROV V. A., HAJDAI IA. I. — *Farmacol. i Toxicol.*, 1969, 4, 438.
15. MAKAROV V. A. — *Rastit. Resursî*, 1972, *8*, 1, 42.
16. MARKHAM K. R — Techniques of flavonoid identification. Academic Press, Londra — New York, 1982.
17. TĂMAȘ M. — *Stud. Cercet. Biochim.*, 1973, *16*, 1, 71—81.
18. * * * — Homeopatische Arzneibuch Dtsch. Apothek. Verlag Stuttgart, 1983, p. 149.
19. * * * — Farmacopeea Română, ed. a 9-a, Ed. Medicală, București, 1976.

Articol intrat în redacție la 10. II. 1985.

Indicele de clasificare : 547.814.5:615.32—015.31

SUMMARY

M. Tămaș — STUDY OF FLAVONES IN PRUNUS SPINOSA L FLOWERS

The flavones in P. spinosa L flowers and in the homeopathic tincture obtained from the fresh flowers were determined qualitatively and quantitatively. Thin layer chromatography on microcrystalline cellulose, the bidimensional technique, furnished evidence of 13 flavone glycosides (9 principal) and 2 aglycones (in traces). Chromatography and spectral analysis in UV light identified the flavone aglycones as quercetol and kempferrol.

The dry flowers had a 3.40% total flavonoid content — rutoside — and 1.16% total flavone aglycones — quercetol. The quantitative ratio of quercetol to kempferrol was 1:2.6.

The homeopathic tincture contained the same flavonoid fractions as the dry flowers and had 0,20% total flavonoids expressed in rutoside.

РЕЗЮМЕ

М. Тамаш — ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ФЛАВОНАМ ЦВЕТАХ ПРУНУС СПИНОЗА

Осуществилось качественное и количественное исследование флавонов цветов П. спиноза и гомеопатной настойки, полученной из всежих цветах. Хроматографией на тонком слои микрокристалинной целюлозы, двухразмерная техника, выявила 13

флавонных глукозид (9 основных) и 2 свободных аглукона (в следах). Хроматографией и спектральным анализом в УФ обнаружили в качестве флавонных агликон гверцетол и кемпферол.

В сухих цветах определили содержание 3,4% тотальных флавоноид, выраженные рутотибом, и 1,16% флавонных тотальных глукон, выраженные гверцетолом. Количественное соотношение между 2 агликонами 1: 2,6 (гверцетолокемферол).

Гомеопатная настойка содержит те же флавоноидные фракции 0,20% тотальных флавоноид, выраженные рутосидом.

Contribuții la studiul sulfonelor. Nota II. Sinteza unor noi acil-hidrazone

Elena Lehene, Al. Mavrodin

Laboratorul de Chimie Farmaceutică, Facultatea de Farmacie, București

Într-o lucrare anterioară (1) am prezentat unele rezultate ale cercetărilor noastre în seria difenilsulfonhidrazidelor care au în structura lor și nucleul furanic, precum și considerațiile teoretice care au stat la baza acestor cercetări.

În continuare, în lucrarea de față redăm sinteza unor noi difenilsulfonhidrazidone.

Hidrazidonele nou sintetizate au fost obținute prin condensarea în mediu de etanol absolut a difenilhidrazidelor corespunzătoare cu derivați carbonilici avînd nucleu furanic biologic activ (2, 5).

În tabelul I sînt trecute formulele moleculare ale noilor compuși, randamentele, punctele de topire și rezultatele determinărilor cantitative.

Confirmarea structurii deduse prin sinteză s-a efectuat prin analiza spectrală în IR, UV și vizibil.

Pentru analiza spectrală în IR s-a folosit tehnica pastilării în KBr.

Spectrele obținute scot în evidență prezența în molecula compușilor sintetizați de noi, a diferitelor grupe caracteristice active în IR.

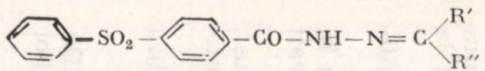
În figurile 1 și 2 sînt prezentate unele spectrofotograme, celelalte fiind similare.

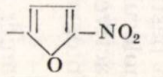
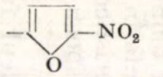
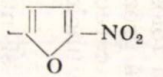
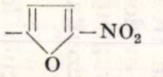
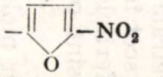
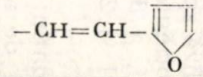
Compușii conțin în molecula lor și nucleul furanic. Pentru a interpreta spectrele de absorbție ale acestor compuși am folosit spectrele infraroșii ale furanului, alcoolului furfurilic, fenil-2-furfuriliden-4-oxazolonei-5, deci benzi caracteristice grupei furil.

Molecula furanului este plană și are simetria probabilă C_2 după V. Schomaker și colab (6). Așa cum arată L. W. Pickett (7), care a studiat spectrul vaporilor acestei substanțe, furanul are optsprezece vibrații fundamentale active în infraroșu.

Compușii studiați de noi prezintă două benzi de absorbție în regiunea 3 100 cm^{-1} care pot fi atribuite vibrațiilor de întindere C-H ; în regiunea 1 050—1 260 cm^{-1} apar patru benzi, care pot fi atribuite la cele pentru vibrații C-H de deformație în planul moleculei furanului, deoarece apar în spectrul furanului și furfurilidenoxazolonei.

Tabelul I



Nr. crt.	R	R′	R″	Formula moleculară Greutate moleculară	Rd%	Punct de topire Solvent de recrist.	C% c/exp.	N% c/exp.	N% c/exp.
1	H	H		$C_{18}H_{13}O_6N_3S$ 399,36	65,5	232—33° etanol	58,85 58,80	3,56 3,62	11,44 11,52
2	Cl	H		$C_{18}H_{12}O_6N_3SCl$ 433,81	79	255° etanol	49,83 50,00	2,78 2,81	9,68 9,75
3	Br	H		$C_{18}H_{12}O_6N_3SBr$ 478,27	70,4	273° etanol	45,20 45,02	2,52 2,60	8,78 8,80
4	F	H		$C_{18}H_{12}O_6N_3SF$ 417,36	58,7	199° etanol	51,79 51,80	2,98 2,99	10,06 10,26
5	—CO—NH— —NH_2	H		$C_{24}H_{16}O_{10}N_6S$ 580,48	73,3	215° DMF-apă	49,65 49,70	2,77 2,79	14,47 14,50
6	H	—CH_3		$C_{21}H_{18}O_4N_2S$ 394,43	76,1	201° acetonă-apă	63,94 64,13	4,59 4,89	7,10 7,00
7	Cl	—CH_3	,,	$C_{21}H_{17}O_4N_2SCl$ 428,88	74,7	158° etanol	58,08 59,00	3,99 4,07	6,53 6,59
8	Br	—CH_3	,,	$C_{21}H_{17}O_4N_2SBr$ 466,34	77,4	145° etanol	54,08 54,40	3,67 3,69	6,00 6,06
9	F	—CH_3	,,	$C_{21}H_{17}O_4N_2SF$ 412,43	67,9	170° etanol	61,15 61,30	4,15 4,20	6,79 6,89
10	—CO—NH— —NH_2	—CH_3	,,	$C_{30}H_{26}O_2N_4S$ 570,60	98,2%	240° etanol	63,14 63,15	4,59 4,67	9,81 9,98

Benzile atribuite inelului furanic apar în spectru astfel : cele trei benzi de la 1 380—1 405 cm^{-1} de la 1 490—1 507 cm^{-1} și de la 1 590—1 615 cm^{-1} se pot atribui vibrațiilor de întindere. Cea de-a patra bandă de acest fel apare la 1 420 cm^{-1}.

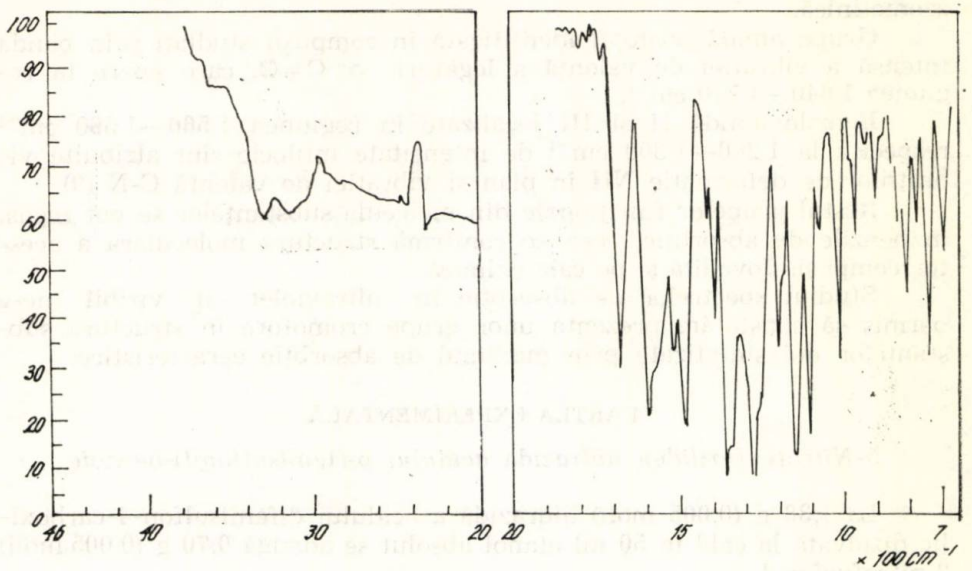


Fig. 1. — Spectrul de absorbție în I.R. al compusului nr. 2.

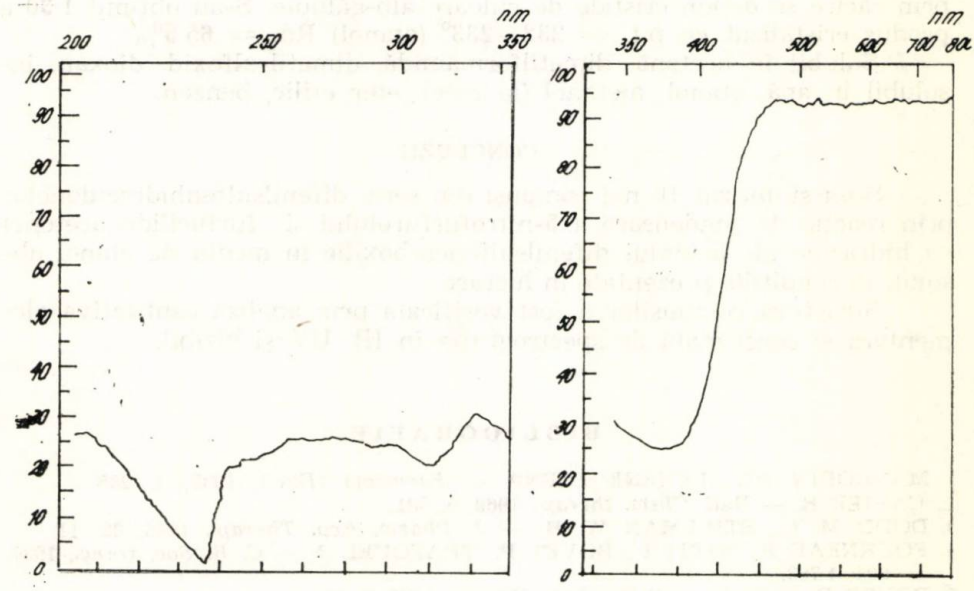


Fig. 2 — Spectrul de absorbție în UV și vizibil al compusului nr. 7.

Mai apar două benzi de intensitate mijlocie în regiunea frecvențelor dintre 600 cm^{-1} și 730 cm^{-1}, care pot fi atribuite vibrațiilor de deformație în plan ale nucleului furanic.

Banda de la 3 300 cm^{-1} se atribuie vibrațiilor de întindere a legăturii N-H (8).

Grupa acil-hidrazona -CH=N-NH-CO- pe care o conțin compușii studiați, asemănător hidrazidelor obținute prin deciclizarea oxazolonelor, este constituită din grupa amidă-CONH- și din grupa -CH=N-, azometinică.

Grupa amidă poate fi identificată în compușii studiați prin banda intensă a vibrației de valență a legăturii > C=O, care apare în regiunea 1 640—1 710 cm^{-1}.

Benzile amidă II și III localizate în regiunea 1 560—1 590 cm^{-1} respectiv la 1 280—1 300 cm^{-1} de intensitate mijlocie sînt atribuite vibrațiilor de deformație NH în plan și vibrației de valență C-N (9).

Restul grupelor funcționale din molecula substanțelor se pot regăsi în benzile de absorbție, ceea ce confirmă structura moleculară a acestor compuși, dovedită și pe cale chimică.

Studiul spectrelor de absorbție în ultraviolet și vizibil ne-a permis să constatăm prezența unor grupe cromofore în structura substanțelor noi sintetizate prin maximul de absorbție caracteristice.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

5-Nitrofurfuriliden hidrazida acidului p-(fenilsulfonil)-benzoic

La 1,38 g (0,005 moli) hidrazidă a acidului difenilsulfon-4-carboxilic dizolvată la cald în 50 ml etanol absolut se adaugă 0,70 g (0,005 moli) 2-nitrofurfurol.

Amestecul obținut se încălzește la reflux 30 minute, după care prin răcire se depun cristale de culoare alb-gălbuie. S-au obținut 1,30 g produs cristalizat cu p.t. = 232—233° (etanol) Rd. = 65,5%.

Solubil în acetonă, dimetilformamidă, dimetilsulfoxid, dioxan, insolubil în apă, etanol, metanol (la rece), eter etilic, benzen.

CONCLUZII

S-au sintetizat 10 noi compuși din seria difenilsulfonhidrazidonelor prin reacția de condensare a 5-nitrofurfurolului și furfurilidenacetonei cu hidrazide ale acidului difenilsulfoncarboxilic în mediu de etanol absolut, în condițiile prezentate în lucrare.

Structura compușilor a fost verificată prin analiză cantitativă elementară și confirmată de spectrografia în IR, UV și vizibil.

BIBLIOGRAFIE

1. MAVRODIN AL., LEHENE ELENA — *Farmacia (Buc.)*, 1933, 4, 205.
2. CAVIER R. — *Bull. Chim. therap.*, 1969, 5, 381.
3. DODD M. C., STILLMAN W. B. — *J. Pharm. exp. Therap.*, 1946, 82, 11.
4. FOURNEAU E., NITTI P., BOVET P., TRAFOUEL J. — *C. R. Soc. franç.*, 1937, 204, 1 763.
5. ROYER R. și colab. — *Bull. Chim. thérap.*, 1971, 2, 79.
6. SCHOMACKER V., PAULING L. — *J. Am. chem. Soc.*, 1939, 61, 1 769.
7. PICKETT L. W. — *J. Chem. Phys.*, 1942, 10, 269.
8. RICHARDS R. E., THOMSON H. W. — *J. Chem. Soc.*, 1947, 1 248.
9. FLETT M. I. — *Spectrochim. Acta*, 1962, 18, 1 537.

Articol intrat în redacție la : 9.II.1985

Indicele de clasificare : 615.782.51

RECENZIE

MICROBIAL ASSOCIATIONS AND INTERACTIONS IN FOOD (ASOCIAȚII ȘI INTERACȚII MICROBIENE ÎN ALIMENTE)

Procedings of the 12 th. International IUMS-ICFMH Symposium (sub. red. I. Kiss, T. Déak, K. Incze). Akadémiai Kiadó, Budapesta, 1984, 170 pag.

Lucrarea reprezintă dezbaterile celui de al XII-lea Simpozion Internațional IUMS—ICFMH care a avut loc între 12 și 15 iulie 1983 în R. P. Ungară, la Budapesta.

Făcînd o trecere în revistă a celor 66 lucrări din cuprinsul volumului, lucrări ce au fost prezentate în sesiune plenară, pare utilă semnalarea unora dintre acestea, care pot reprezenta surse de informare pentru microbiologii ce lucrează în controlul produselor farmaceutice :

— „Patogenii intestinali și mediul ambiant" — B. C. Hobbs.

— „Vegetalele ca mediu ecologic pentru microbi" — N. Skovgaard.

— „Microflora reziduurilor alimentare cu referire specială la Salmonella" — H. J. Sinell.

— „Bacterii patogene pentru om în alimentele de origină vegetală" — D. Roberts.

— Mostre de referință pentru evaluarea identificării speciei Salmonella" — H. J. Beckers și colab.

— „Caracterizarea stabilității factorilor patogenetici la yersinia enterolitică de sursă umană sau animală" — H. Nover, J. Krämer.

— „Pseudomonas aeruginosa produce inhibiția speciei Salmonella thompson și a altor organisme" — E. S. Idziak, M. Mc Donald.

— „Date asupra procesului de degradare microbiologică în laptele lichid" — S. Szakály și colab.

— „Dezvoltarea stafilococilor și streptococilor în laptele crud" — L. Bassalik — Chabielska și colab.

— „Identificarea termonucleazei stafilococice (T. Nase) în pastele uscate, contaminate natural" — P. Major, G. Jánossy.

— „Studiu comparativ a patru medii lichide pentru numărarea rapidă a coliformilor fecali în alimente" — H. Sgaard.

— „Compararea mediului tub-unic pentru testul de diferențiere a coliformilor la 44°C — J. A. Papadakis.

— „Un nou mediu selectiv pentru izolarea Salmonellei" Gy. Vámos și colab.

— „Compararea mediului Rapapport original (R 30) și mediul Rapapport Vassiliadis (RV) în izolarea sp. Salmonella". — V. Kalapothaki și colab.

— „Determinarea gaz cromatografică a produșilor de metabolism ai microorganismelor" — H. P. Pietsch, D. Kasprick.

— „Identificarea bacteriilor din familia Enterobacteriaceae prin cromatografie în gaz" — J. Häusler, V. Richter.

Aceste metode deosebit de interesante pun în evidență posibilitățile de determinare prin cromatografie în gaz a constituenților celulari microbieni (acizii grași celulari și alții), a produșilor de metabolism ai acestora, a compușilor de degradare a substratului specific —

fiind metode de identificare mai rapide, 6—8 ore, comparativ cu 6—14 zile, pentru metodele convenționale biochimice.

— „Metode rapide în studiul microbiologic al alimentelor" — **V. Bartl** și colab.

— „Caracterizarea numerică a bacteriilor care produc degradări" — **E. C. Hill.**

— „Incidența și semnificația drojdiilor în băuturile nealcoolice" — băuturi carbonatate tip cola — **V. Muzikár.**

— „Probleme legate de microflora produselor de cofetărie" — **V. Orszaghova, N .Kieslingerová.**

— „Intensificarea eficacității celulaze-enzimelor de origină microbiană" — **M. Szakács — Dobozi** și colab.

— „Investigații comparative ale efectelor radiațiilor gamma și oxidului de etilen asupra sporilor bacteriilor anaerobe din piperul negru" — **J. Farkas, E. Andrássy.**

— „Acțiunea antimicrobiană a anumitor conservanți la diferite valori de pH" — **T. Eklund.**

— „Efectele inhibitorii ale oleorezinelor din plante asupra drojdiilor" — **D. E. Conner, L. R. Beuchat.**

— „Studii in vitro asupra unui conservant alimentar antifungal de tip antibiotic polien, pimaricin (Natamycin)" — **E. K. Novák** și colab.,

Lucrarea este deosebit de interesantă pentru specialiștii ce lucrează în laboratoarele de control microbiologic al produselor farmaceutice, în cercetarea microbiologică, în domeniul farmaceutic și alimentar.

Silvia Cherches

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Е. Григореску, Урсула Стэнеску, Юлиана Попович — Аспекты связанные с определением К.П.Д. экстракции для получения жидкого экстракта *Кратегус* 129

Петру Бан, Тудора Станчу — Вклады в исследования чистого ацета преднисолона кроматографией в тонком слои 135

Адриана Попович, И. Мате, Мария Тот — Исследование взаимодействия между некоторыми гидрорастворительными витаминами гел-кроматографическим методом 141

Кр. Симионеску, М. И. Попа, С. Думитриу, А. Вербуцэ, А. Хришку — Биоактивные полимеры. XXXI. Исследования по синтезу и оценки некоторых показателей имболизированного Биозана Р 147

Кр. Симионеску, М. И. Попа, С. Димитриу, А. Вербуцэ, И. Кожокару, А. Хришку — Биоактивные полимеры. XXXII. Исследования для осуществления офталмологической смази с продрогам клорамфеникол-Биозан Р 153

Юлиана Попович, Елиза Гафицяну, Родика Кучуряну, В. Дорняну, Ортанса Нэстасэ, Адриана Егер, Елена Акостиоае — Спектрофотометрическая дозировка сульфата неомицина фармокологических форм 161

А. Мисир, Жана Соаре, Иляна Кирицэ, Экатерина Касимато — Исследования серии алкоксибензойных кислот. Замечание X. Тиоуреиды кислоты 2,6-диметаксибензик 171

И. Мате, В. Бота, Юлия Ковач, Александрина Ошан, Сара Адам — Исследование сыворотночной уреи у болых крыс, леченных фенилбутазоном, Fe^{2+} и Mg^{2+} 177

М. Тэмаш — Исследования по флавонам цветах *Прунус спиноза Л* . . . 181

Елена Лехене, А. Мавродин — Вклады в исследования сульфонах. Замечание II. Синтез некоторых ацилгидразон 187

Рецензии

1996 MAR 27

SUMAR

Pag

Em. Grigorescu, Ursula Stănescu, Iuliana Popovici — Aspecte legate de determinarea randamentului de extracție pentru obținerea unui extract fluid de *Crataegus* 129

Petra Ban, Teodora Stanciu — Contribuții la studiul purității acetatului de prednisolon prin cromatografie în strat subțire 135

Adriana Popovici, I. Máthé, Maria Tóth — Studiul interacțiunii dintre unele vitamine hidrosolubile prin metoda gel-cromatografiei 141

Cr. Simionescu, M. I. Popa, S. Dimitriu, A. Verbuță, A. Hrișcu — Polimeri bioactivi. XXXI. Cercetări privind sinteza și evaluarea unor indici de calitate a cloramfenicolului imobilizat pe Biozan R. . . 147

Cr. Simionescu, M. I. Popa, A. Verbuță, S. Dumitriu, I. Cojocaru, A. Hrișcu — Polimeri bioactivi. XXXII. Cercetări în vederea realizării unui unguent oftalmic cu prodrogul cloramfenicol-Biozan R. 153

Iuliana Popovici, Eliza Gafițanu, Rodica Cuciureanu, V. Dorneanu, Ortansa Năstasă, Adriana Egher, Elena Acostioaie — Dozarea spectrofotometrică a sulfatului de neomicină din forme farmaceutice 161

Al. Missir, Jeana Soare, Ileana Chiriță, Ecaterina Casimato — Cercetări în seria acizilor alcoxibenzoici. Nota X. Tioureide ale acidului 2,6-dimetoxi-benzoic 171

I. Máthé, V. Bota, Iulia Kovács, Alexandrina Oșan, Sára Ádám — Cercetarea ureei serice la cobai tratați cu fenilbutazonă, Fe^{2+} și Mg^{2+} . 177

M. Tămaș — Cercetări asupra flavonelor din florile de *Prunus spinosa L.* 181

Elena Lehene, Al. Mavrodin — Contribuții la studiul sulfonelor. Nota II. Sinteza unor noi acilhidrazone 187

Recenzii

„Cititorii din străinătate se pot abona prin ROMPRESFILATELIA sectorul Export-import presă P. O. Box 12-201 Telex 10376, București, Calea Griviței nr. 64—66"

EDITURA MEDICALĂ

I. P. Informația c. 1441

41 500

Lei 10

E 21159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REFERALVA

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

R 1986 APR 7

COLEGIUL DE REDACȚIE :

Redactor responsabil : prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct : prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție : conf. VASILICA ANTONESCU
prof. ST. TĂMĂȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FIRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, farm. V. POPOVICI (Timișoara), farm. NICULINA POPA, conf. E. PUȘCARU, conf. N. TUCHEL, farm. R. VASILIEV

4

OCTOMBRIE — DECEMBRIE 1985

CONTENTS

Page

D. Oţeleanu, Gh. Zuchi, Maria Agnes Dimitriu — Synthesis of Some Azomethines : meta-hydroxy-benzyliden-2-imino-5-R-mercapto-1, 3, 4-thiadiazoles 193

Gh. Morait, E. Eliopoulos — Contributions to the Determination of Doxicyclin (Vibramycin). Chemical and Physicochemical Study of the Complexes Formed with Heteropolyacids and Sodium Tetraphenylborate 203

D. Dobrescu, Aurelia Criptea, Marlen Suşana — Experimental Pharmacodynamic Study of *Linaria vulgaris* Used in Folk Medicine for the Treatment of Eczemas 215

P. Petcu, E. Bordaş, Ecaterina Andronescu, A. Zeic — The Action of Tonobil in Toxic Hepatosis Induced with Carbon Tetrachloride in White Rats 221

Ilona Kiss, Agnes Blazsek-Bodó, Anamaria Zalahai, Judit Józse — Qualitative and Quantitative Evaluation of Medazepan Metabolization . . 227

Eufemia Ştefănescu, T. Stan, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Elena Bivol, Florentina Tompa — Contributions to the Chemico-Toxicologic Determination of Some Products with a Benzodiazepin Nucleus. Note I 233

Eufemia Ştefănescu, T. Stan, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Elena Bivol, Florentina Tompa — Contributions to the Chemico-Toxicologic Determination of Some Products with a Benzodiazepin Nucleus, Note II . 241

Gh. Zuchi, Zina Vlad, Alexandrina Tudose — Investigations on the Phosphenic Acid Class. IV. The Synthesis of New Mono- and Diethyl Phosphenic Esters Obtained from Benzaldehyde, o- and p-hydroxybenzaldehyde, p-nitrobenzaldehyde, p-dimethylaminobenzaldehyde and o-chlorbenzaldehyde 245

Alphabetical index of subjects Farmacia 1985

Alphabetical index of Authors Farmacia 1985

Reports

Review

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 10, Sectorul I – Telefon 13.89.73 – 14.10.71

VOLUMUL XXXIII OCTOMBRIE 4 DECEMBRIE 1985

Sinteza unor azometine : meta-hidroxibenziliden-2-imino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazoli

D. Oțeleanu, Gh. Zuehi, Maria-Agnes Dimitriu

Disciplina de industria medicamentelor, Facultatea de Farmacie, I.M.F. București

REZUMAT

Se prezintă sinteza a 11 compuși, necitați în literatura pe care am putut-o consulta, din seria meta-hidroxibenziliden-2-imino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli, în urma reacției de condensare dintre 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli și meta-hidroxibenzaldehida — raport molar 1/1 — în mediu de etanol și în condițiile prezentate în lucrare.

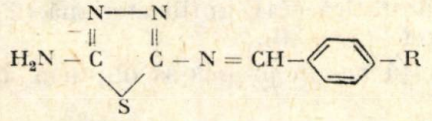
Structura acestor produși a fost verificată prin analiza cantitativă a elementelor și confirmată de spectrografia în IR. și UV.

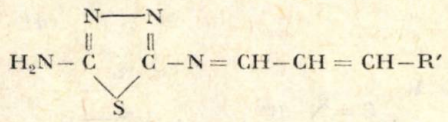
Azoderivați
Sinteză
Spectrometrie
Chimie, farmacie

Literatura de specialitate menționează o serie de date cu privire la unii compuși cu structură azometinică din seria 1,3,4-tiadiazolilor cu acțiune farmacodinamică.

Astfel, cercetători japonezi (1) au obținut derivați ai 1,3,4-tiadiazolului cu aldehida benzoică sau β-fenilacrilică.

Cei mai activi s-au dovedit compușii cu structurile :



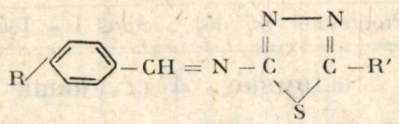


unde : R = – H; $-N(CH_3)_2$; –OH

R′ = o, m, p – $C_6H_4-NH_2$; o, m – C_6H_4–OH

și care au prezentat aceeași eficiență cu a TB_1 (*p*—acetilamino-benzaldehidtiosemicarbazona).

Giri și Singh (2) obțin azometine ale 2-amino-5-aril-1,3,4- tiadiazolului prin condensare cu benzaldehida substituită cu diferiți radicali, avînd formula generală:



unde: R = —H; —Cl; —F; —OH(o)

R′ = $-C_6H_5$; $-C_6H_4-NO_2$

utilizați ca agenți citostatici.

Bazele Schiff obținute prin tratarea 2-carboxibenzaldehidei cu acidul *o*-aminobenzoic au prezentat o acțiune antiinflamatorie, antialergică, antihelmintică (3), iar azometinele derivate de la 1,3,4-oxadiazol au prezentat acțiune tuberculostatică, atît *in vivo* cît și *in vitro* (4).

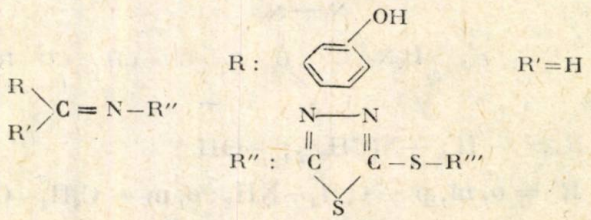
Azometinele au o deosebită importanță în determinarea analitică a unor ioni cu care pot forma complecși cu diferite structuri. Astfel, se cunosc polimeri azometinici obținuți din aldehida rezorcilică ce pot reacționa cu ionii Fe^{2+}, Co^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, formînd chelați colorați diferit (5, 6) sau alte baze Schiff care complexează o serie de ioni sub forma unor complecși bi-, tri- sau tetracoordinați (7—19).

Ionul Zr(IV) formează combinații complexe cu unele azometine obținute prin condensarea *o*-aminofenolului cu unele azometine obținute prin condensarea *o*-aminofenolului cu aldehida salicilică substituită (20) sau din esteri ai *o*-aminofenolului cu aceeași aldehidă, compuși care au fost folosiți la caracterizarea ionului UO_2^{2+} (21).

O-fenilendiamina condensată cu aldehida salicilică, *p*-dimetil-aminobenzaldehida, *p*-hidroxibenzaldehida și *p*-nitrobenzaldehida, a condus la obținerea unor azometine bifuncționale care au format complecși bi- și tetracoordinați cu Th, U, La, Ce (22).

În privința nucleului 1,3,4-tiadiazolic, literatura menționează că face parte din constituția unor compuși cu activitate antiinflamatorie antiproteolitică (23), tuberculostatică (24), antibacteriană (25), fungicidă, insecticidă (26, 27) și altele (28—30).

În lucrarea de față ne-am propus să obținem noi compuși cu formula generală:



rezultați în urma reacției de condensare dintre m-hidroxibenzaldehida și 2-amino-5-*R*-mercapto-1,3,4-tiadiazoli.

S-au sintetizat 11 compuși din seria meta-hidroxibenziliden-2-imino-5-*R*-mercapto-1,3,4-tiadiazoli, pe care nu i-am găsit citați în literatură și care sînt prezentați în tabelul 1.

Noii produși au fost caracterizați prin determinări cantitative ale elementelor, rezultatele încadrîndu-se în limita erorilor admise.

Confirmarea structurii dedusă prin sinteză s-a efectuat prin analiza spectrală în IR, care a pus în evidență prezența diferitelor grupe caracteristice pentru domeniul în infraroșu.

Spectrogramele în IR au fost înregistrate la un spectrofotometru IR 75 (Carl Zeiss, Jena), utilizînd tehnica pastilării în bromură de potasiu.

Vom prezenta microfotografiile spectrelor în IR pentru compușii 1,4,8 în domeniul 4 000—400 cm^{-1}, pentru stabilirea cu precizie a benzilor de absorbție mai semnificative ale compușilor sintetizați de noi.

În spectrometrele efectuate au fost identificate benzile de absorbție ale nucleului 1,3,4-tiadiazolic substituit, care sînt cuprinse între 1 550 și 1 500 cm^{-1}, 1 430 și 1 370 cm^{-1}, 1 280 și 1 200cm^{-1}, cu unele deplasări față de nucleul nesubstituit (31).

Grupa C—S-exociclică se poate identifica prin benzile de absorbție de la 839—806 cm^{-1} și 566 cm^{-1} (32, 33), iar radicalii alchilici prin vibrațiile de valență de la 2 926 — 2 853 cm^{-1} (asimetrice și simetrice), care se pot corobora cu cele de deformare de la 1 399—1 300 cm^{-1}.

Benzile atribuite grupei azometinice (—CH= N—) se pot caracteriza prin vibrațiile de valență de la 1693—1593 cm^{-1}, cu o intensitate mare, datorită suprapunerilor cu grupele —CH = N— ciclice și exociclice ale heterociclului și influenței exercitată de nucleul benzenic substituit (34).

Radicalul hidroxil-fenolic este evidențiat de vibrațiile de valență de la 3 293—3 200 cm^{-1} și prin banda de absorbție de la 1 230 cm^{-1}, datorată vibrației de valență a legăturii C—O—, iar nucleului aromatic i se pot atribui vibrațiile de valență C = C de la 1 430—1570 cm^{-1}, care se suprapun cu cele ale nucleului 1,3,4-tiadiazolic și vibrațiile de valență ale grupei —CH— aromatice de la 3 100 cm^{-1}, coroborate cu cele de deformare de la 780 cm^{-1} (35, 36).

Pentru studiul spectrelor electronice în UV și vizibil s-au preparat soluții cu C = 10^{-3} M, prin dizolvarea substanțelor de cercetat în etanol 96%, la balon cotat de 25 ml, din care s-au obținut diluțiile necesare studiului spectrofotometric.

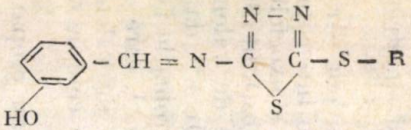
Spectrogramele au fost înregistrate la un spectrofotometru Specord UV—VIS, cu înregistrare automată, în domeniul 54 000—13 000 cm^{-1}, folosindu-se ca martor același solvent.

Compusul 1 care conține grupa tiol nesubstituită prezintă trei maxime ale densității optice în U.V. la 224,1 nm ($D.O._{sp}$ = 47457), 255,1 nm ($D.O._{sp}$ = 33898) și 317,8 nm ($D.O._{sp}$ = 50847), pentru o soluție cu C = = $5 \cdot 10^{-5}$ M. Pentru diluția 10^{-4} M se înregistrează numai ultimele lungimi de undă cu densitățile optice specifice următoare : λ = 255,1 nm ; $D.O._{sp}$ = 35 021 și λ = 317,8 nm ; $D.O._{sp}$ = 43 037.

În domeniul vizibil, soluțiile cu C = 10^{-3} M, 2, 5, 10^{-4} M și 1,25 · $\cdot 10^{-4}$ M au un singur maxim al densității optice la 384,6 nm ($D.O._{sp}$ = = 5 555, 11 279 și 6 734).

La ceilalți compuși la care atomul de hidrogen de la grupa tiol a fost înlocuit cu diferiți radicali apar efecte hipsocrome, lungimile de undă avînd următoarele valori în U.V. (*pentru compusul 2*) la C = 10^{-4} M :

Tabelul I



Nr. crt.	R	Formula moleculară / Greutatea moleculară	P.t.(°C)	Rdt.(%)	C% c/g	H% c/g	N% c/g	S% c/g
1	—H	$C_9H_7N_3OS_2$ / 237,31	239°	87,26	45,60 / 46,39	2,97 / 2,65	17,70 / 17,50	27,02 / 27,20
2	$-CH_3$	$C_{10}H_9N_3OS_2$ / 251,33	159—60°	89,60	47,80 / 48,71	3,61 / 3,98	16,72 / 16,20	25,51 / 25,32
3	$-C_2H_5$	$C_{11}H_{11}N_3OS_2$ / 265,36	80—2°	91,02	49,78 / 50,16	4,17 / 4,83	15,83 / 15,62	24,16 / 24,10
4	$-n \cdot C_3H_7$	$C_{12}H_{13}N_3OS_2$ / 279,38	80°	93,22	51,57 / 50,39	4,68 / 5,49	15,04 / 14,90	22,95 / 22,73
5	$-i. C_3H_4$	$C_{12}H_{13}N_3OS_2$ / 279,38	78—9°	93,25	51,57 / 50,85	4,68 / 5,04	15,04 / 14,92	22,95 / 22,60
6	$-n \cdot C_4H_9$	$C_{13}H_{15}N_3OS_2$ / 293,41	114—5°	91,68	53,20 / 54,65	5,15 / 5,65	14,32 / 14,00	21,85 / 21,23
7	$-i \cdot C_4H_9$	$C_{13}H_{15}N_3OS_2$ / 293,41	90—1°	95,71	53,20 / 53,77	5,15 / 5,38	14,32 / 14,10	21,85 / 21,34
8	$-ter\text{-}\cdot C_4H_9$	$C_{13}H_{15}N_3OS_2$ / 293,41	160—2°	81,49	53,20 / 54,00	5,15 / 5,39	14,32 / 14,05	21,85 / 21,40
9	$-n \cdot C_5H_{11}$	$C_{14}H_{17}N_3OS_2$ / 307,44	112°	76,00	54,67 / 53,95	5,57 / 5,20	13,66 / 13,30	20,16 / 20,02
10	$-i \cdot C_5H_{11}$	$C_{14}H_{17}N_3OS_2$ / 307,44	75—77°	89,27	54,67 / 53,70	5,57 / 5,12	13,66 / 13,25	20,16 / 19,98
11	$-CH_2-C_6H_5$	$C_{16}H_{13}N_3OS_2$ / 327,43	144—5°	65,17	58,70 / 59,12	4,00 / 4,99	12,83 / 12,20	19,85 / 19,32

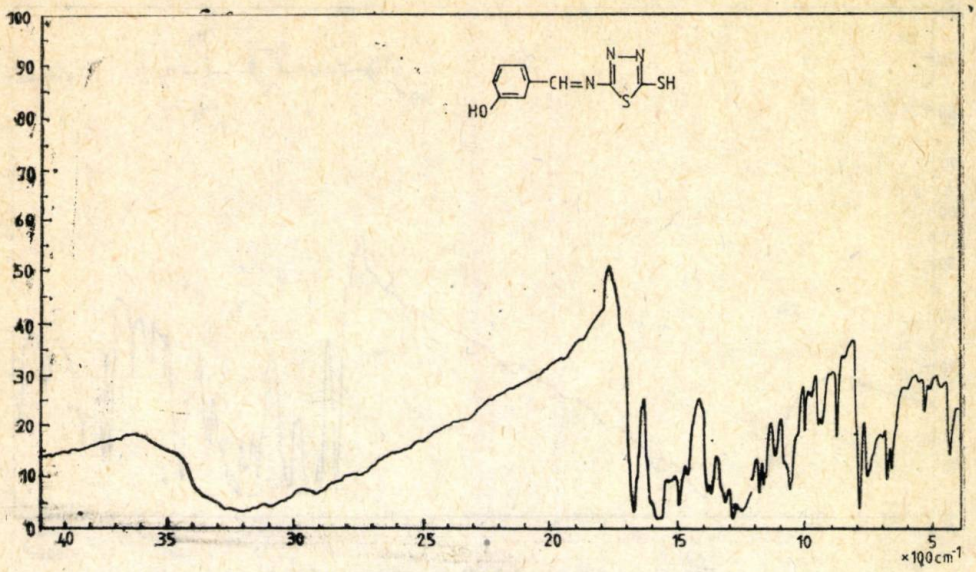


Fig. 1. — Spectrul I.R. al compusului 1.

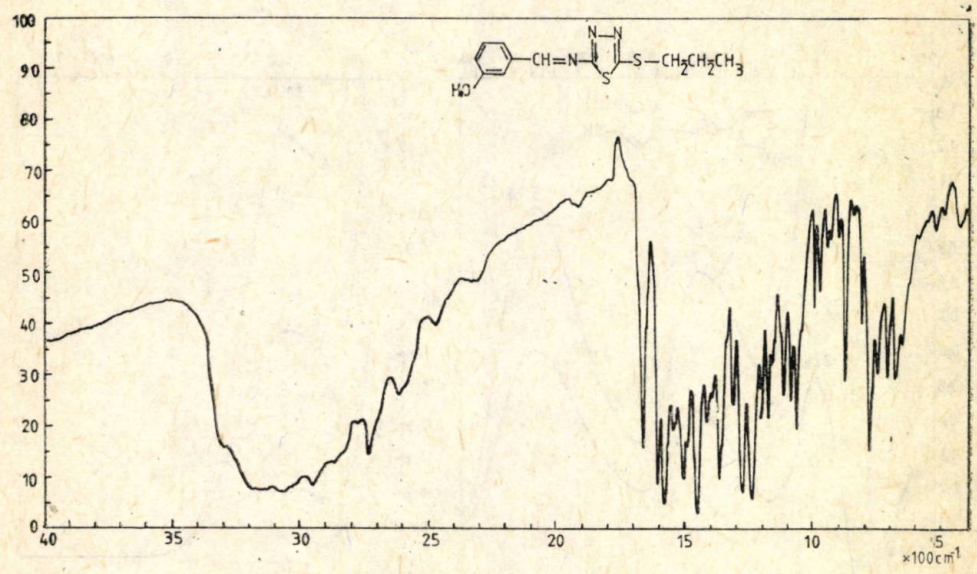


Fig. 2. — Spectrul I.R. al compusului 4.

$\lambda = 284{,}5$ nm și D.O.$_{sp} = 54\,980$; $C = 5 \cdot 10^{-5}$ M, $\lambda = 216{,}4$ nm, D.O.$_{sp} = 108\,800$ și 284,5 nm cu D.O.$_{sp} = 78\,400$, iar pentru vizibil la $C = 2{,}5 \cdot 10^{-4}$ M și $1{,}25 \cdot 10^{-4}$ există o singură densitate optică la 352,1 nm cu D.O.$_{sp}$ 15 268 și respectiv 15 268, pentru soluția $1{,}25 \cdot 10^{-4}$ M.

La compusul 8 care conține un radical terțbutil se observă apariția acelorași valori ale densităților optice ca și în cazul compusului 1, care are grupa tiol nesubstituită (spectrogramele compușilor 1,2,8).

Efectele batocrome înregistrate la compușii 1 și 8 se pot atribui tautomeriei tiol-tionice, care apare în urma conjugării p — π dintre elec-

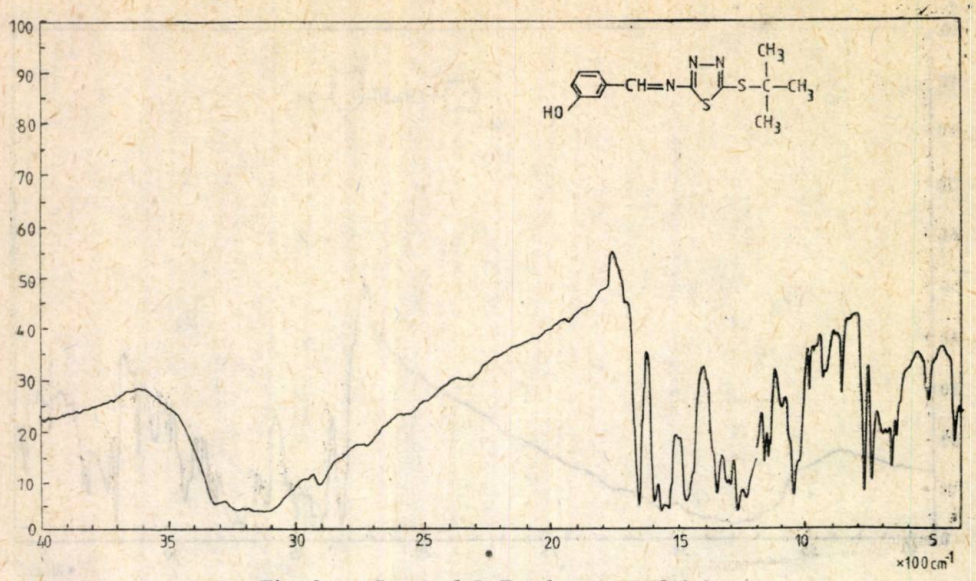


Fig. 3. — Spectrul I. R. al compusului 8.

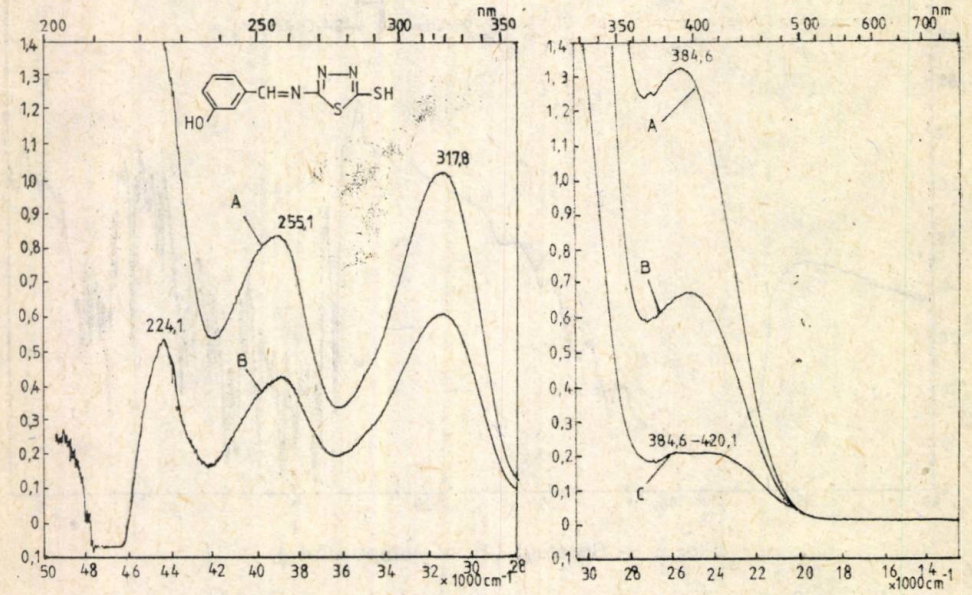


Fig. 4. — Spectrul U.V. și vizibil al compusului 1.

tronii grupei tiol și sextetul aromatic al nucleului 1,3,4-tiadiazol. În cazul radicalului terțbutil, acest efect batocrom se poate datora efectului $+I_s$ al acestui radical, care mărește densitatea electronică pe atomul de sulf și permite apariția conjugării $p = \pi$.

Substituindu-se hidrogenul grupei tiol cu diferiți radicali se constată dispariția efectelor batocrome și apariția celor hipsocrome explicate de inexistența tautomeriei tiol-tionice.

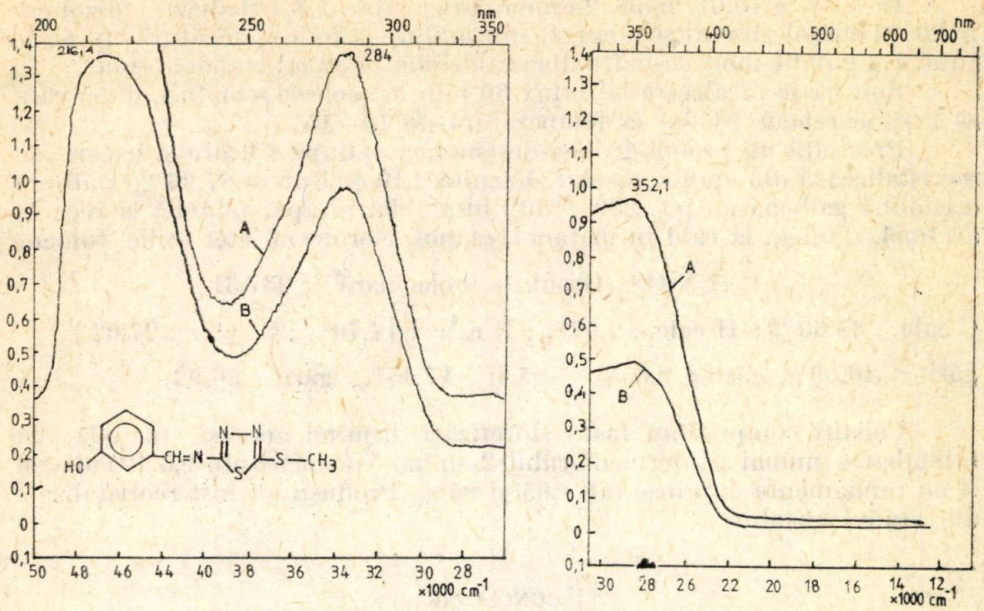


Fig. 5. — Spectrul U.V. și vizibil al compusului 2.

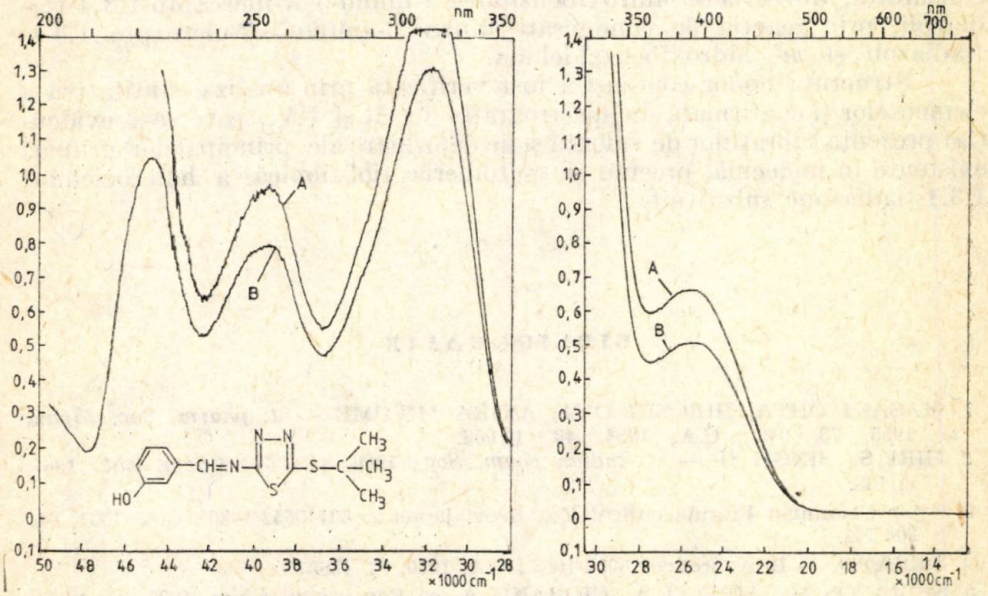


Fig. 6. — Spectrul U. V. și vizibil al compusului 8.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Sinteza 2-amino-5-*R*-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor a fost făcută după metode indicate în lucrările noastre anterioare (37), iar metahidroxi benzaldehida corespunde datelor din literatură (p.t. 108°).

meta-hidroxibenziliden-2-imino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazolul

În 1,35 g (0,01 mol) 2-amino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol dizolvat în 20 ml etanol absolut se adaugă, sub agitare la reflux, picătură cu picătură, 1,2 g (0,01 mol) *m*-hidroxibenzaldehidă în 30 ml etanol absolut.

Soluția se încălzește la reflux 30 min în aceleași condiții, după care se lasă în repaus 24 ore la temperatura de 10—15°.

Precipită un produs galben-deschis, care, după filtrare și uscare, se recristalizează din etanol absolut. Rezultă 2,10 g (Rdt = 87,26 %) pulbere cristalină galbenă cu p.t. 239—240°, insolubilă în apă, solubilă la rece în acetonă, dioxan, la cald în metanol, etanol, cloroform, eter etilic, toluen.

$C_9H_7N_3OS_2$ Greutate moleculară = 237,31

C calc.: 45,60 %; H calc.: 2,97 %; N calc.: 17,70 %; S calc. : 27,02 %

găsit: 46,39 % găsit: 2,65 % găsit: 17,45 % găsit: 26,92

Ceilalți compuși au fost sintetizați urmînd aceeași metodă, cu schimbarea numai a intermediarului 2-amino-5-*R*-mercapto-1,3,4-tiadiazol și cu randamente cuprinse între 65 și 95 %. Produșii au fost recristalizați din etanol absolut.

CONCLUZII

Au fost sintetizați 11 compuși necitați în literatura de specialitate consultată, din seria *m*-hidroxibenziliden-2-imino-5-*R*-mercapto-1,3,4-tiadiazoli, prin reacția de condensare dintre 2-amino-5-*R*-mercapto 1,3,4-tiadiazoli și *m*- hidroxibenzaldehida.

Structura noilor compuși a fost verificată prin analiza cantitativă a elementelor și confirmată de spectrografia în IR și UV., care ne-a evidențiat prezența vibrațiilor de valență și de deformare ale principalelor grupări existente în moleculă, precum și tautomeria tiol-tionică a heterociclului 1,3,4-tiadiazolic substituit.

BIBLIOGRAFIE

1. MASAKI OHTA, HIROSHI OYA, AKIRA MIFUME — *J. pharm. Soc. Japan*, 1953, 73, 842; C.A. 1954, 48, 10 006.
2. GIRI S., SINGH H. — *J. indian chem. Soc.*, 1966, 43, 281; *Chem. Zbl.*, 1967, 8, 133.
3. * * * Hisamitsu Pfarmaceutical Co., Brev. japonez, 80145652/1980; C.A. 1981, 94, 208 564.
4. DEBAT J. — Brev. francez 6052/1968; C.A. 1970, 72, 43687 h.
5. SPIRATOS M., AIRINEI A., CIOBANU A. — *Rev. roum. Chin.*, 1980, 25, 1 083.
6. SPIRATOS M., AIRINEI A., RUSU G. I., CIOBANU A. — *Rev. roum. Chim.*, 1984, 29, 457.
7. AGRAWAL A. K., AGRAWAL S., SINGH N. — *J. chin. Chem. Soc.*, 1982, 29, 2, 113, Ref. J. Himiia, 1984, 19, 14B200, 41.
8. JENA A. K., RATH NIGAN P., BHAGIRATH — *Ind. J. Chem.*, 1983, A22, 5, 371; Ref. J. Himiia, 1984, 19, 14B145, 28.
9. KAPOOR K. N., RAJPUROCHIT V. S. — *J. chin. Chem. Soc.*, 1977, 24, 3, 135; Ref. J. Himiia, 1984, 19, 14B69, 12.

10. DESCHENAUX R., BERVALIER K. — *Helv. chim. Acta*, 1984, *67*, 2, 373.
11. DAY K., RAY S., KONER D. — *Proc. Indian Acad. chem. Sci.*, 1983, *92*, 3, 257 ; Ref. J. Himiia, 1984, 19, 14B80, 14.
12. HOHAUS E., FRESENIUS — *Z. Anal. Chem.*, 1983, 315, 8, 696 ; C.A. 1984, 100, 68 348 h.
13. PUENTENER A., BEFA F. — *Europ. Path. Appl.* EP 98799/1984 ; C.A. 1984, 100, 176 452 w.
14. STINGELIN W., LOEW P. — *Europ. Path. Appl.* EP 94642/1983 ; C. A. 1984, 100, P. 87 262 s.
15. SHARMA R. P., PRASAD R. N., JAIN V. K. — *Polyhedron*, 1984, *3*, 6, 713 ; Ref. J. Himiia, 1984, 19, 24B19, 4.
16. DAVE L. D., AMMA E. — *J. Indian Chem. Soc.*, 1984, 61, 2, 164 ; Ref. J. Himiia, 1984, 19, 24B127.
17. KASUGA K., NAGAHARAT., MASUDA T., KIYOTA S., YAMAMOTO V. — *Bul. Chem. Soc. Jap.*, 1984, *56*, 6, 1 631 ; Ref. J. Himiia, 1984, 19, 24B152, 31.
18. KASUGA K., NAGAHARA T., KIYOTA S., YAMAMOTO Y. — *Inorg. chim. Acta*, 1984, 87, 2, 165 ; Ref. J. Himiia, 1984, 19, 24B155, 32.
19. MAHAPATRA BIPIN B., PANDA D. — *Transit. Met. chem.*, 1984, *9*, 7, 280 ; Ref. J. Himiia, 1984, 19, 24B184, 37.
20. KRIZA A., NASTA M. — *Rev. roum. Chim.*, 1984, *26*, 5, 693.
21. DUBLEY K. P., KACHRU C. N., WAZIR B. L. — *J. Chin. Chem. Soc.*, 1979, *26*, 1, 37 ; Ref. J. Himiia, 1984, 19, 14B206, 43.
22. EL-SAMAHY A. A., ABDEL-MAWGOUD A. M., ABOU GHARID E. A., ISMAIL N. M. — *Bull Soc. Chim. franc., 1984*, PT_1, 5—6, 175.
23. PANDE K., TANGRI K. K., BHALLA T. N., AHMAD S., BARTHWALL J. P. — *Indian J. pharm. Sci.*, 1983, 45, 5, 226 ; C.A., 1984, 100, 150 635 h.
24. SHINDE B. R., SHINDE N. M. — *Curr. Sci.*, 1982, *51*, 4, 104 ; C.A., 1982, 97, 174 543.
25. OKODA YASHUIRI — Brevet japonez 7133954/1971 ; C.A., 1972, 76, 3 868.
26. REISDORFF I. H. şi colab. — *Ger. Offen*, 2533604/1977 ; C.A., 1977, 87, 147 051.
27. MISATO T., KIO K., HAMMA Y. — *Japan Kokoi* 7725028/II, 1977 ; C.A., 1977, 87, 147 054 a.
28. OŢELEANU D., DIMITRIU M. A., BĂDĂU E. — *Farmacia (Buc.)*, 1981, XXIX, 1, 7.
29. OŢELEANU D., DIMITRIU M. A. — *Farmacia (Buc.)*, 1981, XXIX, 2, 65. 87, 147 054 a.
30. OŢELEANU D., DIMITRIU M. A. — *Farmacia (Buc.)*, 1976, XXIV, 2, 83.
31. KATRITZKY A. R. — Physical methods in heterocyclic chemistry, vol. II. Academic Press, New York, 1963, p. 232.
32. MAKANISHI KOJI — Infrared absorbtion spectroscopy practical. Tokyo, 1964, p. 216.
33. BAXTER AL. — *J. chem. Soc.*, 1955, 5, 669.
34. BELLAMY L. J. — The infrared spectra of complex molecules, Londra, 1959 ; New York, 1966.
35. BECKER H. şi colab. — Organicum. Chimie organică practică, Ed. Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1982.
36. AVRAM M. — Chimie organică, vol. 2, Ed. Academiei R.S.R., Bucureşti, 1983, p. 593.
37. OŢELEANU D. — *Farmacia (Buc.)*, 1972, XX, 9 525.

Articol intrat în redacţie la 28.V.1985.

Indicele de clasificare : 547.571:535.322.1

SUMMARY

D. Oţeleanu, Gh. Zuchi, Maria Agnes Dimitriu — SYNTHESIS OF SOME AZOMETHINES : META-HYDROXY-BENZYLIDEN-2-IMINO-5-R-MERCAPTO-1,,3, 4-THIADIAZOLES

The present paper reports on the synthesis of 11 compounds, not mentioned in the available literature, of the meta-hydroxy-benzyliden-2-imino-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazole series, following condensation between 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazol and meta hydroxybenzaldehyde — molar ratio 1/1 — in ethanol mediu and the conditions of the present research. The structure of these products was verified by quantitative analysis of the elements and confirmed by spectrography in IR and UV light.

РЕЗЮМЕ

Д. Оцеляну, Г. Зуки, Мариа Агнес Димитриу — СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ АЗОМЕТИН: МЕТА-ГИДРОКСИБЕНЗИЛИДЕН-2-ИМИНО-5-R-МЕРКАПТО-1,3,4-ТИАДИАЗОЛИ

Представлен синтез 11 соединений, неуказанные в литературе, из ряда мета-гидроксибензилиден-2-имино-5-R-меркапто-1,3,4-тиадиазоли, вследствии реакции конденсации между 2-амино-5-R-меркапто-1,3,4-тиадиазоли и мета-гидроксибензалдегида — молярное отношение 1/1 — в среде этанола и в условиях представленных в работе.

Структура этих продуктов проверялась количественным анализом элементов и утверждена спектрографию в IR и UV.

Contribuţii la dozarea doxiciclinei (vibramicinei).

I. Studiul chimic şi fizico-chimic al complecşilor formaţi cu heteropoliacizii şi tetrafenilboratul de sodiu

Gh. Morait, E. Eliopoulos

Laboratorul de chimie analitică, Facultatea de Farmacie, Bucureşti

REZUMAT *Doxiciclina, prin funcţia amină terţiară, uşor protonabilă, formează cu reactivi cu anion voluminos (heteropoliacizi, tetrafenilboratul de sodiu) combinaţii complexe prin asociere ionică.*

Se prezintă sinteza complecşilor doxiciclinei cu heteropoliacizii (acizii silicowolframic, fosfowolframic, silicomolibdenic, fosfomolibdenic) şi tetrafenilboratul de sodiu. Precipitatele izolate şi purificate au fost analizate chimic şi fizico-chimic (s-au determinat spectrele IR şi comportarea termică: curbele de termoliză, derivatele acestora şi curbele termodiferenţiale) şi, pe baza rezultatelor obţinute, s-au stabilit formulele moleculare şi temperaturile la care pot fi prelucrate într-un dozaj gravimetric.

— *Antibiotice*
— *Dozarea medicamentului*

Doxiciclina, antibiotic din grupa tetraciclinelor, cu spectru larg de acţiune, este o tetraciclină de semisinteză din grupa A (administrare orală), fiind din punct de vedere chimic clorhidrat de 6-dezoxi-5-hidroxitetraciclină (fig. 1).

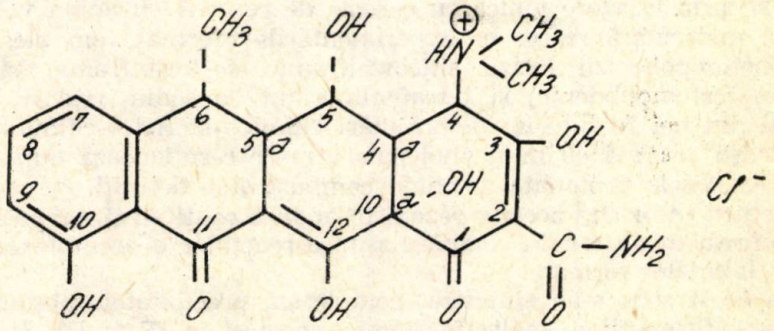


Fig. 1. — Formula doxiciclinei.

Ea este utilizată în terapeutică atît în infecţii acute, cît şi în tratamentul de întreţinere.

Proprietățile analitice determinate de structura moleculară, aparținînd în general tetraciclinelor, sînt :

— caracterul amfoter, determinat de grupările funcționale antagoniste amino și grupările OH fenolice și enolice (1—3) ;

— proprietatea accentuată de a forma cu diferiți cationi polivalenți combinații complexe, care diferă în funcție de natura cationului (4—10). Este posibil ca tetraciclina să participe la procesul chimic de complexare la trei niveluri (fig. 2).

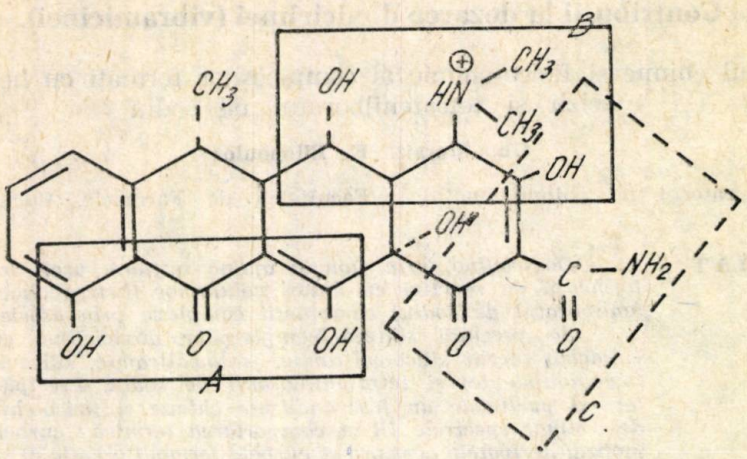


Fig. 2. — Posibilități de complexare a tetraciclinelor.

Aceste caractere constituie și cele mai importante proprietăți folosite în analiza acestor medicamente.

În cercetările întreprinse de noi am utilizat unul din aceste caractere pentru a institui noi metode de dozare a doxiciclinei.

Funcția bazică imprimată de amina terțiară din catena laterală conferă acestei substanțe capacitatea de a se protona ușor și, în același timp, acidul conjugat obținut (cationul protonat) formează combinații complexe prin asociere ionică cu o serie de reactivi cu anion voluminos și masă moleculară mare. În experimentările efectuate am ales ca reactivi heteropoliacizii (acizii silicowolframic, fosfowolframic, silicomolibdenic, fosfomolibdenic) și tetrafenilboratul de sodiu, reactivi folosiți de unul din noi în diferite determinări chimice și fizico-chimice.

Acești reactivi cu masă moleculară mare reacționează după ecuații simple cu bazele protonate, formînd compuși bine definiți.

Pentru utilizarea acestor reacții în analiza cantitativă am găsit necesar să efectuăm un studiu complex asupra reacțiilor de complexare, asupra precipitatelor formate.

În acest sens s-au sintetizat complecșii, precipitatele obținute izolate și purificate fiind analizate chimic, spectral în IR și UV și termic.

Sinteza complecșilor. Probe de 0,2—0,3 g antibiotic, dizolvate în aproximativ 100 ml apă, se acidulează cu 5—10 ml soluție HCl 2 n, se precipită cu soluții 3% de heteropoliacid, aduse în porțiuni mici și sub agitare puternică. Se lasă în repaus 3—4 ore, la început la un loc călduț, apoi la temperatura camerei, după care se separă precipitatul prin filtrare, se spală cu o soluție saturată de precipitat și în final cu apă

distilată, pînă ce apele de spălare nu mai dau reacția ionului clorură, se usucă în exsicator la greutate constantă.

Obținerea complecșilor cu NaTFB se realizează în soluții slab acidulate cu HCl (pH 3—4).

Precipitatele obținute sînt microcristaline, colorate în galben, foarte greu solubile.

Determinări chimice cantitative

Precipitatele au servit la determinarea cantitativă a C, H, N. În tabelul I se prezintă rezultatele obținute la dozarea elementelor C, H, N din complecșii sintetizați.

Tabelul I

Rezultatele obținute la determinarea C, H, N din precipitatele de doxiciclină

Precipitatul	C		H		N	
	Determinat	Teoretic	Determinat	Teoretic	Determinat	Teoretic
Silicowolframat de doxiciclină	22,40	22,53	2,18	2,23	2,33	2,36
Fosfowolframat de doxiciclină	18,50	18,65	1,80	1,87	1,91	1,98
Silicomolibdat de doxiciclină	28,82	29,06	2,79	2,88	2,99	3,08
Fosfomolibdat de doxiciclină	24,30	24,54	2,35	2,46	2,46	2,60
Tetrafenilbromat de doxiciclină	72,03	72,25	5,80	5,93	3,58	3,66

Analiza spectrală în IR

Pentru stabilirea formulelor moleculare ale complecșilor obținuți s-au efectuat spectrele IR ale precipitatelor, care au fost comparate cu cele ale reactanților. Acestea au fost determinate la un spectrofotometru Spekord 75 (Carl Zeiss — Jena), folosind metoda pastilării în bromură de potasiu, înregistrările fiind făcute în intervalul de frecvență 4 600 — 700 cm^{-1} (gig. 3, 4, 5, 6, 7).

Structura moleculară complexă a doxiciclinei face ca în spectrul IR, să apară un număr mare de benzi, unele greu de atribuit, ceea ce face ca în literatura de specialitate să se menționeze numai benzile principalelor grupări.

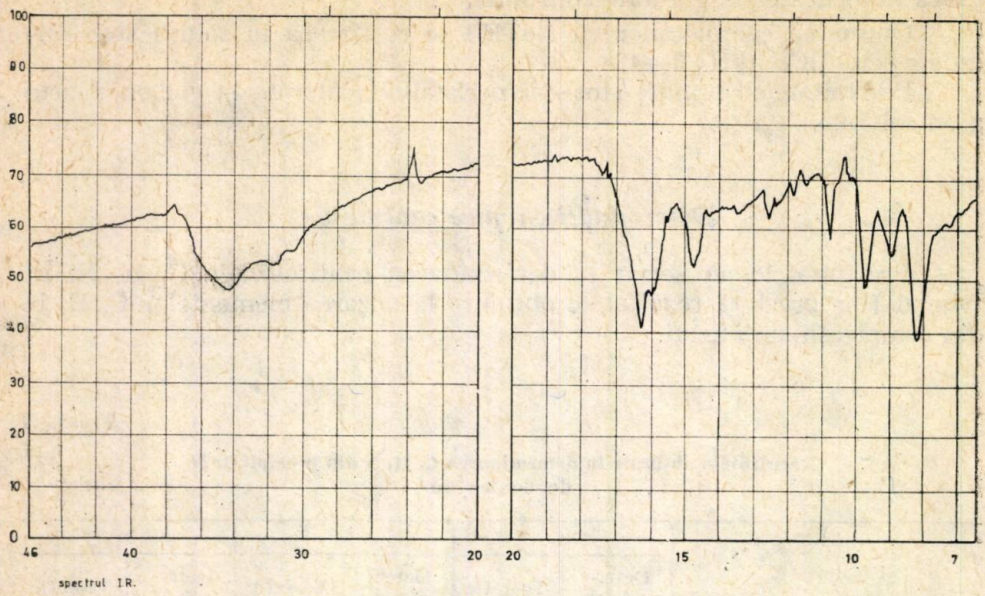


Fig. 3. — Silicowolframat de vibramicină

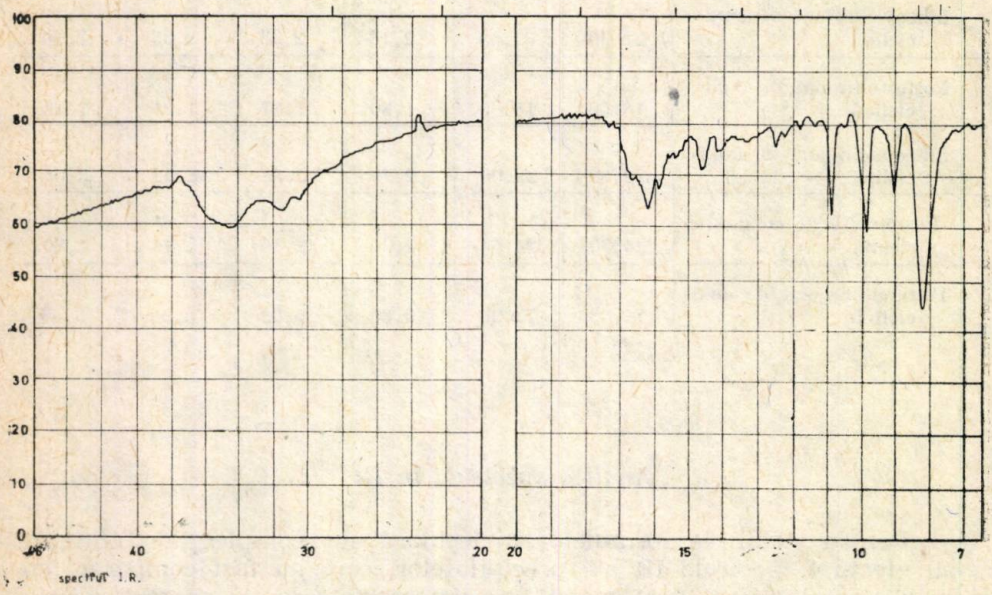


Fig. 4. — Fosfowolframat de vibramicină.

Astfel, gruparea $^{-}CONH_2$ este pusă în evidență prin benzile de la 3 415 cm^{-1} (νNH sim.), 3 530 cm^{-1} (νNH asim.)1 680 cm^{-1} (νCO-banda amidică I), 1 585 cm^{-1} (vibrația de deformație a grupării $\rangle$NH).

Gruparea $N(CH_3)_2$ este evidențiată prin benzile de la 2 815 cm^{-1} și 2 770 cm^{-1}, iar gruparea $NH^{+}(CH_3)_2$ prin banda largă de la 2 700—2 250 cm^{-1}.

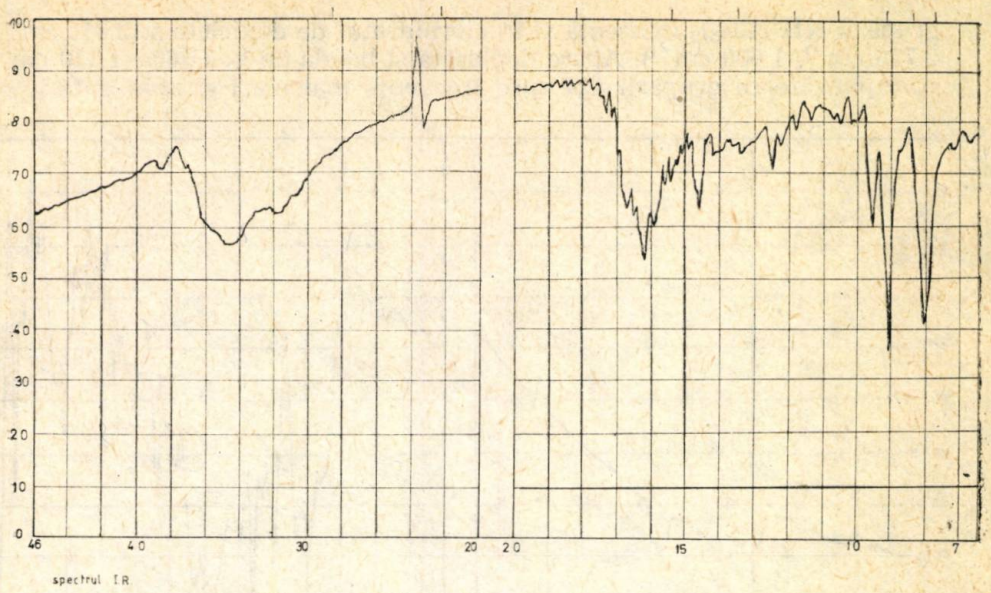


Fig. 5. — Silicomolibdat de vibramicină.

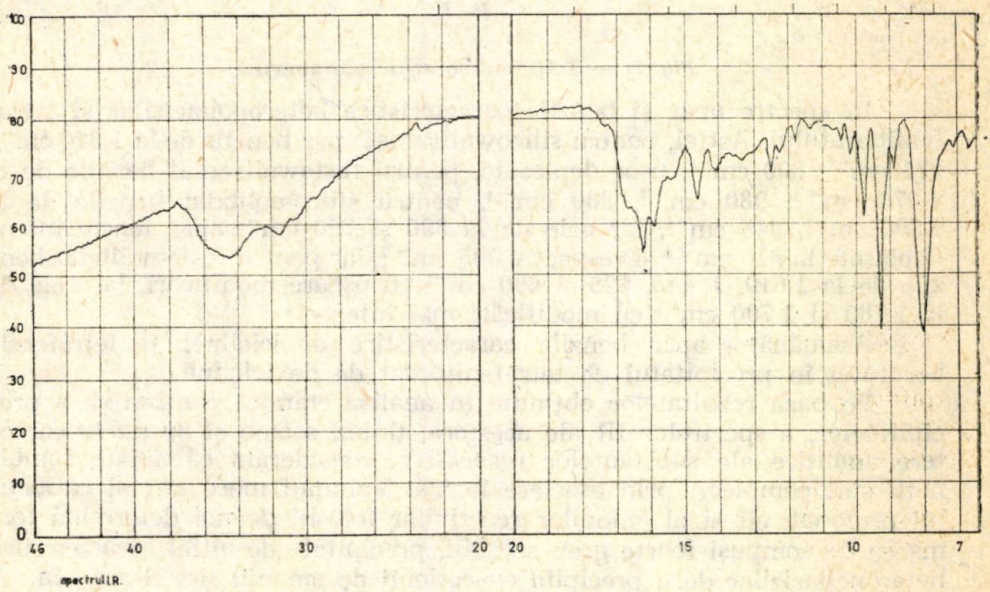


Fig. 6. — Fosfomolibdat de vibramicină.

În spectru apar și benzile caracteristice grupărilor OH fenolice (3 615—3 594 cm^{-1} OH), ciclului benzenic (3 100—3 000 cm^{-1}, 900—600 cm^{-1} vibrațiile de deformație a grupării CH, 1 650—1 450 cm^{-1} C—C) ale grupării CH_3 (2 962 și 2 872 cm^{-1}) etc.

Interpretînd spectrul IR al silicowolframatului de doxicilină și al celorlalte precipitate, ținînd seama și de posibilele interacții dintre reactanți se constată ușoare deplasări, modificări ale benzilor caracteristice

grupării $NH^+(CH_3)_2$ existentă și în clorhidratul de doxiciclină (2 815 cm^{-1}, 2 770 cm^{-1}, 1 600 cm^{-1}). Apare deplasată și banda de la 1 360—1 310 cm^{-1}, corespunzătoare grupării CN spre frecvențe mai mari și aplatizată.

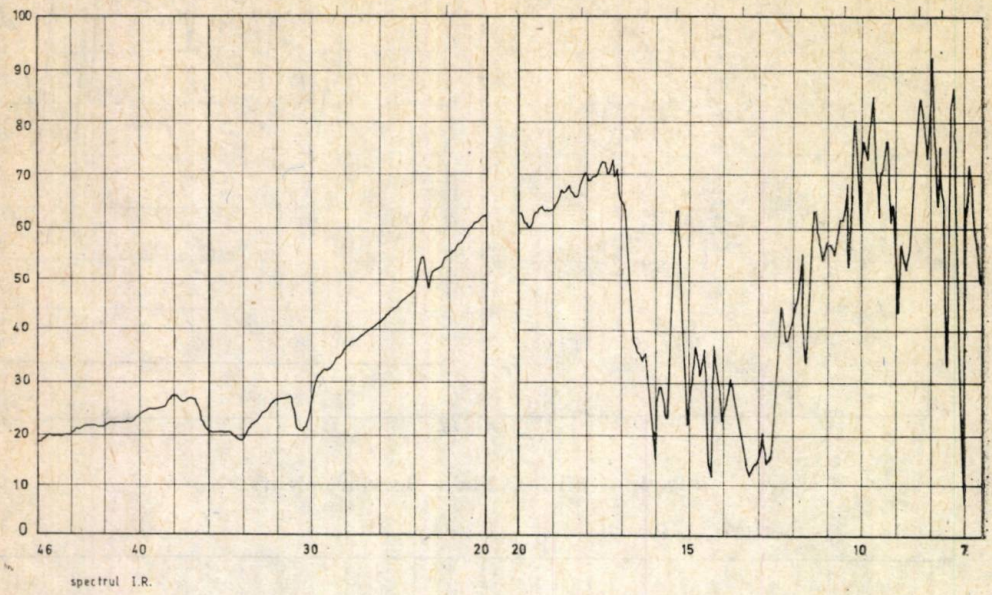


Fig. 7. — Tetrafenilborat de vibramicină.

În spectre apar și benzile caracteristice heteropoliacizilor și tetrafenilboratului. Astfel, pentru silicowolframat apar benzile de la 1 020 cm^{-1}, 975 cm^{-1}, 800 cm^{-1}, ușor deplasate, pentru fosfowolframat benzile de la 1 070 cm^{-1}, 980 cm^{-1}, 880 cm^{-1}, pentru silicomolibdat benzile de la 1 590 cm^{-1}, 845 cm^{-1}, iar cele de la 890 și 750 cm^{-1} apar foarte intens deplasate la 910 cm^{-1} și respectiv 805 cm^{-1}, iar pentru fosfomolibdat benzile de la 1 610, 1 445, 825 și 690 cm^{-1} cu ușoare modificări, iar cele de la 1 780 și 1 700 cm^{-1} cu modificări mai intense.

Asemănător apar benzile caracteristice doxiciclinei și tetrafenilboratului în precipitatul de tetrafenilborat de doxiciclină.

Pe baza rezultatelor obținute în analiza chimică cantitativă a precipitatelor, a spectrelor IR ale acestora, ținînd seama și de unele caractere analitice ale substanțelor respective, considerăm că aceste combinații sînt complecși prin asociere ionică. Volumul mare atît al cationului protonat, cît și al anionilor reactivilor folosiți de noi determină formarea de compuși foarte greu solubili, precipitate de altfel caracteristice heteropoliacizilor de a precipita cu cationii de amoniu sau R-amoniu.

Aceste precipitate au formulele:

$[C_{22}H_{24}O_8NH]_4^+ \cdot [SiW_{12}O_{40}]^{4-} \cdot 2H_2O$

$[C_{22}H_{24}O_8NH]_4^+ \cdot [SiMo_{12}O_{40}]^{4-} \cdot 2H_2O$

$[C_{22}H_{24}O_8NH]_3^+ \cdot [PW_{12}O_{40}]^{3-} \cdot 2H_2O$

$C_{22}H_{24}O_8NH]_3^+ \cdot [PMo_{12}O_{40}]^{3-} \cdot 4H_2O$

$[C_{22}H_{24}O_8NH]^+ \cdot [B(C_6H_5)_4]^-$

Determinări termice

Asupra precipitatelor obținute s-au efectuat și determinări termice cu scopul de a preciza comportarea acestora într-un regim termic și, respectiv, pentru a obține date necesare utilizării acestor reacții în determinări cantitative gravimetrice. S-au determinat derivatogramele la un derivatograf Paulik-Paulik Erdey (MOM, Budapesta). S-a lucrat cu creuzete de platină, atmosfera în cuptor fiind aerul, temperatura crescînd cu 10°/min. într-un interval de temperatură pînă la 1000°.

Derivatograma silicowolframatului de doxiciclină

Pentru analiza termică a silicowolframatului de doxiciclină (fig. 8) s-au luat în lucru 140 mg, sensibilitatea DTA și DTG fiind de 1/10, iar a TG de 500.

Interpretînd curba de termoliză în funcție de temperatură, în corelație cu derivata curbei de termoliză și curba termodiferențială se desprind următoarele : masa precipitatului rămîne constantă pînă la 65°, după care are loc o variație a masei cu un efect endoterm, cu un maxim la 98°. De la această temperatură masa devine din nou constantă pînă la 210°, după care variază la început lent și apoi brusc, la 240°, cu un efect exoterm, cu maximum la 225°. Apoi masa variază din nou lent pînă la 540°, cu efecte exoterme (maxime la 400° și 500°). Între 540° și 630° are loc o descompunere cu variație mai accentuată a masei și cu un efect puternic exoterm, cu două maxime la 570° și 615°, după care se instalează un palier orizontal. Efectul endoterm l-am atribuit pierderii moleculelor de apă, iar efectele exoterme sînt produse de arderile substanțelor organice ca și *pierderii de oxigen,* cu formarea finală de anhidride fixe SiO_2 și WO_3.

Derivatograma fosfowolframatului de doxiciclină

S-a lucrat cu 200,05 mg, sensibilitatea TG fiind de 200, a DTG de 1/5 și DTA de 1/5, creșterea temperaturii de 10°/min. Reziduul rămas final este de 129,05 g, de culoare verde deschis.

Interpretînd cele 3 curbe (fig. 9) se constată că masa precipitatului începe să varieze de la aproximativ 40° la început lent, pînă la 130°, cînd se intră într-un palier orizontal, pînă la 210°, după care variază puternic cu un efect exoterm cu maxim la 265° și din nou mai lent cu maxime la 500° și 640°. De la 770° se intră din nou într-un palier orizontal, corespunzător unor oxizi ficși.

Variația masei pînă la 130° o atribuim pierderii moleculelor de apă, cu efecte endoterme (apa reținută fizic), palierul orizontal dintre 130 și 210° corespunzînd complexului cu două molecule de apă.

Derivatograma silicomolibdatului de doxiciclină

Pentru determinarea termică s-au luat în lucru 186 mg, reziduul final fiind de 42 mg.

Din interpretarea celor trei curbe (fig. 10) se desprind următoarele: masa începe să varieze de la 40°, la început lent, pînă la 190°, cînd se

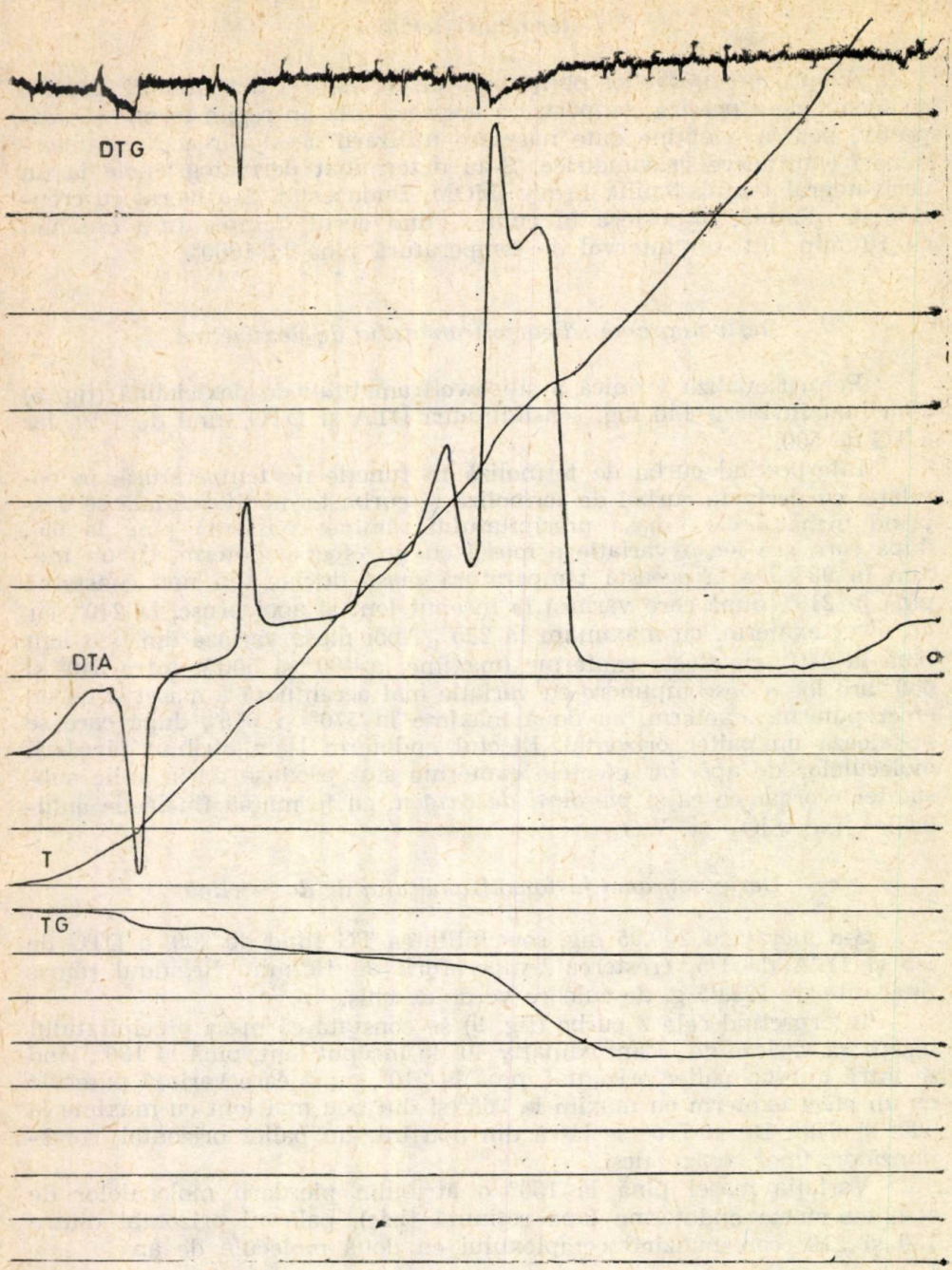


Fig. 8. — Derivatograma silicowolframatului de vibramicină.

produce o variație bruscă, pînă la 260°, cu un efect puternic exoterm, cu un maxim la 250° și apoi lent, cu efecte exoterme cu două maxime la 320° și 360° La 695° se intră într-un palier orizontal, pînă la 780°, după care masa variază din nou, cu un efect endoterm cu maxim la 830°.

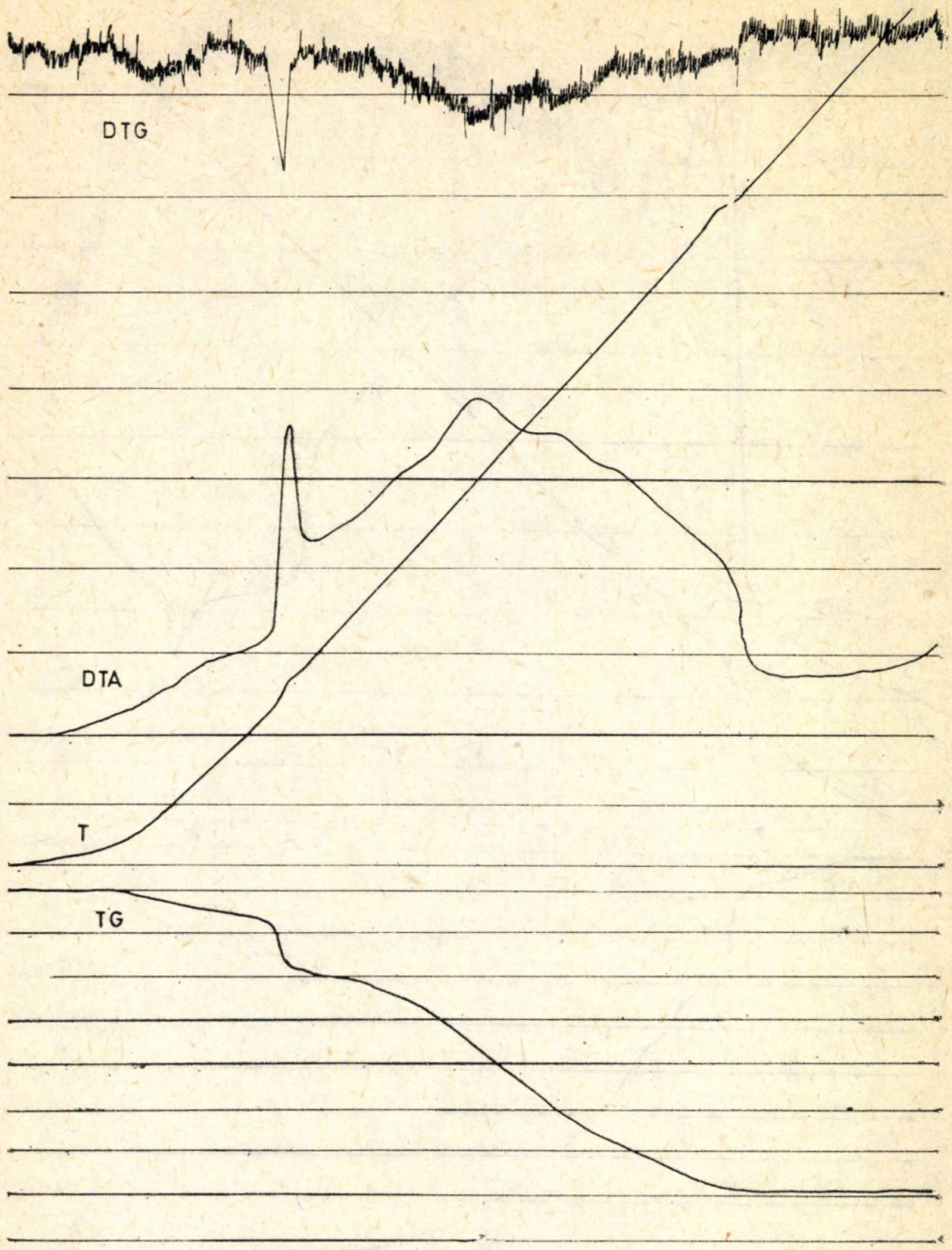


Fig. 9. — Derivatograma fosfowolframatului de vibramicină.

CONCLUZII

Din cercetările întreprinse se desprind următoarele concluzii :

Doxiciclina formează cu heteropoliacizii combinații complexe prin asociere ionică în care funcționează ca bază monoprotică prin amina ter-

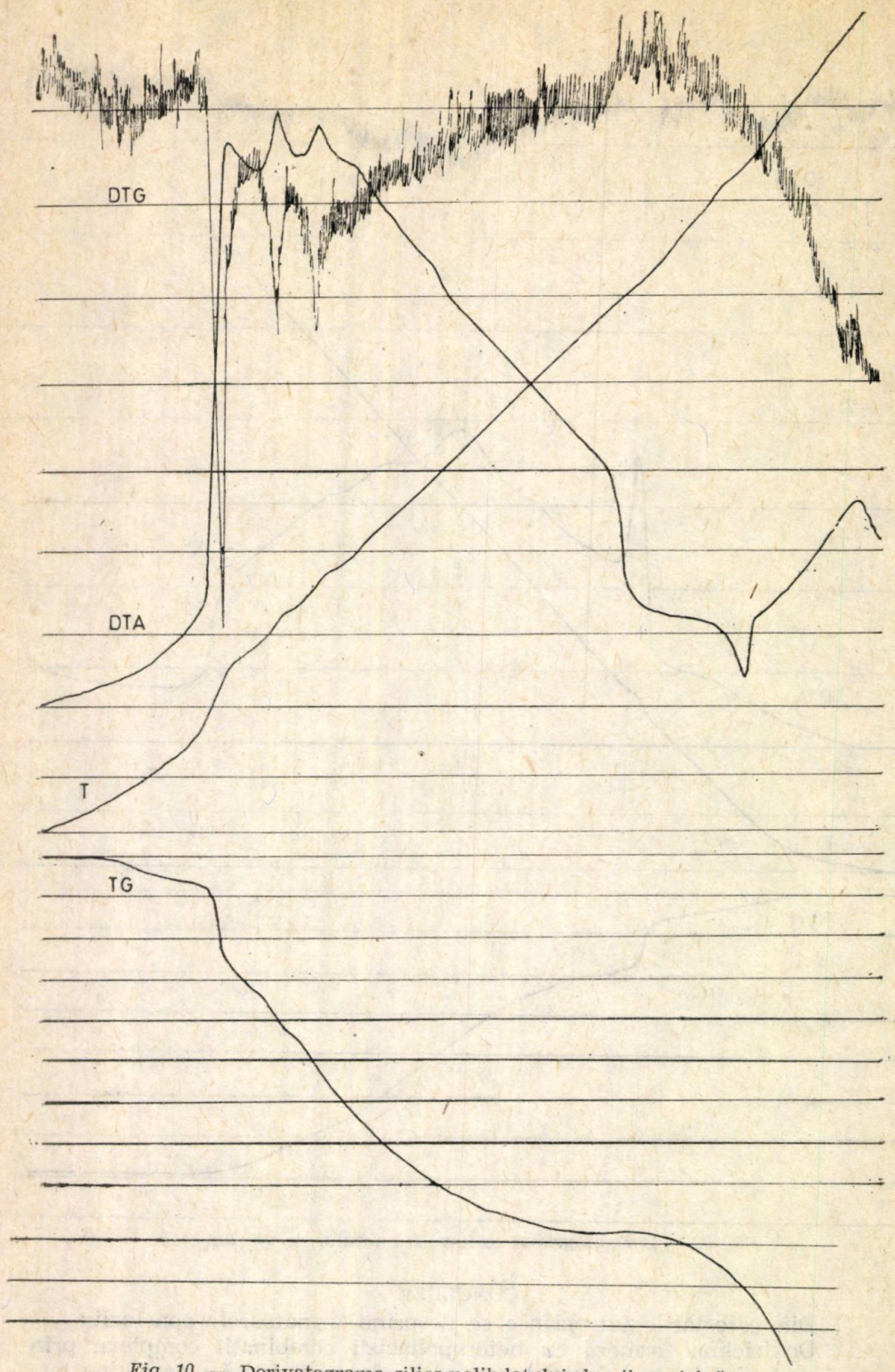


Fig. 10. — Derivatograma silicomolibdatului de vibramicină.

țiară, căreia îi corespunde un ion monoprotonat. Acesta leagă anionul voluminos al heteropoliacidului, obținîndu-se compuși greu solubili, cristalizați, de culoare galbenă. Asemănător formează cu tetrafenilboratul de sodiu un precipitat galben, microcristalin.

Asupra precipitatelor formate s-au efectuat analize cantitative chimice, spectre IR și s-au stabilit formulele moleculare.

S-au determinat și derivatogramele acestor complecși într-un regim termic pînă la 1 000°, stabilindu-se intervalele de temperatură la care se obțin mase constante, corespunzătoare unor compuși ce pot servi analizelor cantitative gravimetrice.

BIBLIOGRAFIE

1. SUPRUN P. P. — *Farmats. Zh.*, 1966, 21, 3, 31—36.
2. SIDERI C., OSOL A. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1963, 52, 688—689.
3. YOKOYAMA F., CHATTEN R. G. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1958, 47, 548—553.
4. CONOVER L. H. — *J. Chem. Soc.*, 1956, 48.
5. DOLUISIO J. T., MARTIN A. N. — *J. Med. Chem.*, 1963, 6, 16.
6. BAKER W. A., BROWN P. M. — *J. Chem. Soc.*, 1968, 88, 1 314.
7. SAKAGUCHI T., TAGUCHI K. — *Yakugaku Zasshi*, 1958, 78, 177, C. A. 1958, 52, 16 990.
8. GANS H., HIGUCHI T. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1957, 46, 458.
9. ISHIDATE M., SAKAGUCHI T. — *Pharm. Bull. (Japan)*, 1956, 3, 147, C.A., 1956, 50, 10 692 d.
10. AMER M. M., AHMED A. K. S., TOWOKKOL M. S. — *Fac. Pharm. Cairo*, 1969, 8, 1, 61.

Articol intrat în redacție la 19.III.1985

Indicele de clasificare : 615.779.931 Vibramicină—015.13

SUMMARY

Gh. Morait, E. Eliopoulos — CONTRIBUTIONS TO THE DETERMINATION OF DOXYCYCLIN (VIBRAMYCIN). CHEMICAL AND PHYSICOCHEMICAL STUDY OF THE COMPLEXES FORMED WITH HETEROPOLYACIDS AND SODIUM TETRAPHENYLBORATE

Doxycyclin, readily yielding protons by its tertiary amine function, forms together with reagents with a voluminous anion (heteropolyacids, sodium tetraphenylborate) complexes by ionic association.

A description is given of the synthesis of doxycyclin complexes with heteropolyacids (silicowolfram, phosphowolfram, silicomolybdenum, phosphomolybdenum acids) and sodium tetraphenylborate. The isolated and purified precipitates were analyzed chemically and physicochemically (IR spectrums and thermal behaviour : thermolysis curves, their derivatives and thermodifferential curves) ; on the basis of the results obtained the molecular formulas and the temperatures at which they precipitates can be processed in a gravimetric dosage were established.

РЕЗЮМЕ

Г. Мораит, Е. Елиопоулос — ВЗНОСЫ ПРИ ДОЗИРОВКЕ ДОКСИЦИКЛИНЫ (ВИБРОМИЦИНЫ). 1 ХИМИЧЕСКОЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СОЕДИНЕНИЙ ОБРАЗОВАНЫХ С ГЕТЕРОПОЛИКИСЛОТАМИ И ТЕТРАФЕНИЛБОРАТОМ НАТРИЯ

Доксициклина, через третичной аминой функции, легко протоная, образует с реактивами обчемным анионогетерополикислота, тетрафенилборот натрия) сложные соединения через ионической ассоциации.

Представлен синтез соединений доксициклины с гетерополикислотами (силиковольфрамовая, фосфовольфрамовая, силикомолибденовая, фосфомолибденовая кислоа) и тетрафенилборат натрия. Изолированные осевшие и чистые анализировались химично и физко-химично (определились спектры IR термическое поведение: кривые термолизы, их деривата и термодифференциальные крирые и, на основе полученных результатов, определились молекулярные формулы и температуры при которых могут обрабатыватся в весовой дозе

RECENZIE

ANTIALERGICE

Cesare Nava și Francesco Sinigalia
Organizzazione Editoriale Medico-Farmaceutica, Milano, 1985

Lucrarea de față este un ajutor prețios pentru medicul practician care mai mult decît pînă acum se lovește de dificultatea de a utiliza corect medicamentele antialergice. La aceasta contribuie, pe lîngă materialul inclus și simplitatea expunerii lui și ușurința cu care poate fi consultat. Lucrarea este structurată în așa fel încît poate furniza toate informațiile utile pentru aplicarea unei medicații complete, nu numai prin utilizarea preparatelor ce conțin un singur principiu activ, dar și a tuturor asociațiilor existente în comerț. În adevăr, la fiecare produs se specifică principiul sau principiile active, efectele secundare și contraindicațiile. De asemenea mai sînt indicate și produsele existente în comerț în Italia, precum și în alte țări. Autorii au împărțit materialul în zece capitole din care primele două, „Imunitate și alergie" și „Diagnosticul alergologic", se ocupă cu noțiuni de ordin general iar celelalte opt cuprind partea de specialitate, respectiv :

— antihistaminice ;
— teofilina și alte xantinice ;
— medicamente bronhodilatatoare ;
— corticostimularea ;
— hormonii corticosuprarenali ;
— alte medicamente artialergice ;
— terapia hiposensibilizantă ;
— terapia hiposensibilizantă specifică.

Fiecare capitol tratează la început partea generală cu prezentarea compușilor și apoi sînt incluse principiile active, cu formule, greutatea moleculară, denumirile, ca, de exemplu : INN, DCI, DCIT etc., apoi urmează specialitățile și informațiile legate de ele.

Lucrarea se încheie cu un indice analitic iar la început conține și o listă de prescurtări.

V. Stănescu

Cercetări farmacodinamice experimentale asupra plantei Linaria vulgaris, utilizată în medicina populară pentru tratamentul eczemelor

D. Dobrescu, Aurelia Cristea, Marlen Susanu

Laboratorul de farmacodinamie, Facultatea de Farmacie, București

REZUMAT

S-au efectuat cercetări farmacologice experimentale privind acțiunea antialergică a decoctului de inăriță (Linaria vulgaris Miller, *familia* Scrophulariaceae), *utilizat în medicina populară pentru tratamentul eczemelor.*

— *Plante medicinale*
— *Farmacodinamie*
— *Eczemă*
— *Tratament*
— *Experiment*

Specia *Linaria vulgaris Miller* din familia *Scrophulariaceae* este citată pentru acțiune antiinflamatoare în tratamentul hemoroizilor, hipertrofiei de prostată însoțite de procese inflamatorii, conjunctivitelor, furunculelor, a unor boli de piele cu manifestări inflamatorii (1, 2, 3). Pentru utilizare sînt indicate părțile aeriene înflorite, în stare proaspătă sau uscată, sub formă de decoct aplicat ca băi sau cataplasme sau sub formă de unguent.

În țara noastră, planta, cunoscută sub denumirea de „inăriță" sau „gura mîței", este folosită în medicina populară pentru tratamentul eczemelor.

Rezultatele acestui tratament, a căror semnalare ne-a parvenit din județul Ialomița, ni s-au părut demne de luat în considerație. Ca atare, ne-am propus să găsim fundamentarea științifică a acelui tratament empiric.

În acest scop au fost efectuate investigări privind acțiunea antialergică, cunoscut fiind faptul că eczemele sînt de natură alergică.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

S-a experimentat decoctul 6%, preparat conform prevederilor F.R. ed. a IX-a, din părțile aeriene uscate. În toate experimentele a fost folosit decoct proaspăt preparat, răcit pînă la 37—39°C.

S-a testat cu martor apă caldă la 37—39°C.

1. *Acțiunea asupra permeabilității capilare la șobolan*

S-a utilizat testul papulei provocate cu histamină 0,5‰ intradermic (4). S-a cronometrat timpul de albăstrire a circumferințelor papulelor, prin extravazarea albastrului de tripan 1% administrat ip.

Decoctul de inăriță a fost administrat profilactic de două ori, cîte 0,5 ml/250 g greutate corporală, s.c., în regiunea epilată. S-a experimentat comparativ cu sol. Romergan (10 mg prometazina/kcorp s.c.).

Rezultatele prezentate în tabelul I evidențiază o acțiune de antagonizare a hiperpermeabilității capilare produsă de histamină, de 55% pentru decoctul de inăriță, față de numai 22% pentru Romergan, în administrări s.c.

Tabelul I

Acțiunea de reducere a hiperpermeabilității capilare în papula histaminică, la șobolan

Lotul ($n = 8$)	Martor	Decoct de inăriță	Romergan
Timpul mediu de albăstrire a papulelor (min.)	9	14	11
e	±0,482	±1,260	±0,720
Acțiunea de reducere a hiperpermeabilității (%)	—	55	22

2. *Efectul asupra permeabilității capilare în șocul anafilactic la șoarece*

Sensibilizarea animalelor a fost provocată prin administrarea ip. a unui amestec de adjuvant Freund și ser de bou.

După 21 de zile, șoarecii sensibilizați au fost tratați profilactic cu decoct de inăriță 0,5 ml/25 g greutate corporală ip. și respectiv cu sol. Romergan (10 mg prometazină/kcorp ip.). Albastrul Evans 1% li s-a administrat în vena cozii, iar ip. serul de bou pentru declanșarea șocului anafilactic. Serul fiziologic, administrat intraperitoneal și recoltat după sacrificarea animalelor, a fost filtrat, centrifugat și clarificat cu NaOH 0,1 N.

Citirea extincțiilor s-a făcut la spectrofotometrul UV—2P, la $\lambda = 575$ nm, în cuve de 1 cm (4).

Rezultatele sînt înscrise în tabelul II.

Tabelul II

Acțiunea asupra permeabilității capilare în șocul anafilactic la șoarece

Lotul ($n = 8$)	Martor	Decoct de inăriță	Romergan
Concentrația medie de albastru Evans extravazat (μg/ml)	7,05	4,25	1,88
e	±1,25	±0,74	±0,487
Acțiunea de reducere a extravazării (%)	—	39,7	73,1

Decoctul de inăriță în administrare ip. a redus extravazarea albastrului Evans în timpul șocului anafilactic provocat la șoarece, prin sensibilizare, cu 39,7%.

Acțiunea Romerganului a fost superioară în condițiile acestui test și anume 73,1%.

3. *Acțiunea în șocul anafilactic la cobai*

Sensibilizarea animalelor s-a provocat prin administrarea ip. a unei soluții de ovalbumină 25%.

După 21 de zile, cobaii sensibilizați au fost tratați profilactic cu decoct de inăriță 2 ml/400 g greutate corporală ip. și respectiv soluție Romergan (25 mg prometazină/kcorp intraperitoneal).

Declanșarea șocului s-a produs cu o soluție de ovalbumină administrată în vena penisului (4).

Rezultatele, prezentate în tabelul III, reliefează un efect de protecție față de șocul anafilactic provocat prin sensibilizare la cobai; la fel pentru decoctul de inăriță și Romergan și anume de 40%.

Tabelul II

Acțiunea în șocul anafilactic la cobai

Lotul ($n = 5$)	Martor	Decoct de inăriță	Romergan
Cobai cu șoc anafilactic (%)	60	20	20
Letalitate (%)	60	20	20
Acțiunea protectoare (%)	—	40	40

4. *Acțiunea asupra edemului labei de șobolan*

Edemul labei a fost produs cu substanță eliberatoare de histamină și anume cu dextran 6%, administrat fie intraplantar, fie intraperitoneal. Volumul labei s-a măsurat pletismometric (4).

Tratamentul s-a făcut cu decoct de inăriță profilactic și curativ pe tot parcursul determinărilor, fie local prin îmbăierea labei timp de cîte 5 min., fie pe cale generală ip. 0,5 ml decoct/250 g greutate corporală.

Rezultatele sînt redate în tabelele IV și V.

In cazul ambelor scheme de tratament, decoctul de inăriță a redus edemul produs prin eliberarea histaminei, indusă cu dextran.

În cazul tratamentului local, acțiunea a fost la 3 ore de 39,6%, iar în tratamentul pe cale generală de 30%.

5. *Acțiunea asupra hipotensiunii histaminice*

S-a lucrat pe iepuri narcotizați cu uretan, înregistrînd tensiunea arterială de la nivelul arterei carotide (4).

Histamina a fost administrată iv. în doze de 10 și 20 /μg/kcorp.

Decoctul de inăriță 1 ml/kcorp s-a administrat fie preventiv, fie curativ.

Tabelul IV

Acţiunea de reducere a edemului labei de şobolan.
Tratament local

Lotul ($n = 10$)	Martor						Decoct de inăriţă					
Timpul determinării (min.)	0	30	60	90	120	180	0	30	60	90	120	180
Volumul mediu al labei	4,29	6,56	7,07	7,04	7,12	6,95	4,18	5,09	5,72	5,34	5,31	5,12
Edemul	0	2,27	2,78	2,75	2,83	2,66	0	0,91	1,54	1,16	1,13	0,94
e ±	0	0,17	0,20	0,19	0,23	0,16	0	0,26	0,17	0,17	0,11	0,26
$p <$								0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Edemul (%)				64,1		62				27,7		22,4
Acţiunea de reducere (%)										36,4		39,6

Tabelul V

Acţiunea de reducere a edemului labei de şobolan.
Tratament ip

Lotul ($n = 10$)	Martor				Decoct de inăriţă			
Timpul determinării (min.)	0	60	120	180	0	60	120	180
Volumul mediu al labei	4,70	6,39	6,66	6,43	4,21	4,60	4,68	4,50
Edemul	0	1,69	1,96	1,73	0	0,39	0,47	0,29
e ±	0	0,182	0,232	0,222	0	0,15	0,182	0,195
P <						0,001	0,01	0,01
Acţiunea de reducere (%)						26,8		30
Edemul (%)		36		36,8		9,2		6,8

Rezultatele au fost negative. Indiferent de schema de tratament aplicată, decoctul de inăriță nu a antagonizat semnificativ hipotensiunea histaminică.

6. *Acțiunea antihistaminică pe ileon de cobai*

S-a lucrat în baie de organ izolat, cu soluție Tyrode. Contracția s-a produs cu o doză de 1/μg histamină/ml baie (4, 5).

Decoctul 6% a fost adăugat preventiv 0,01 ml/l ml baie, latența fiind de 2 sau 5 min.

Rezultatele au arătat că decoctul de inăriță nu diminuă contracția histaminică pe ileonul de cobai, deci nu are acțiune antihistaminică propriu-zisă.

7. *Acțiunea antiserotoninică pe ileon de cobai*

S-a lucrat în baie de organ izolat, cu soluție Tyrode. Contractura fragmentului de ileon a fost produsă cu serotonină 0,1 μg/ml baie (4, 5).

Decoctul 6% a fost adus în baie preventiv, 0,01 ml/1 ml baie, latența fiind de 2 sau 5 min.

Rezultatele au demonstrat absența unei acțiuni antiserotoninice.

CONCLUZII

Rezultatele obținute în testele menționate susțin acțiunea antialergică a decoctului 6% obținut din părțile aeriene ale speciei *Linaria vulgaris Miller*, fără a putea preciza mecanismul de acțiune. Se exclud acțiunile antihistaminică și antiserotoninică de blocare directă a receptorilor histaminergici și serotoninergici.

BIBLIOGRAFIE

1. DIENER H. — Drogen Kunde. Leipzig, 1958, pp. 173—175.
2. MADAUS G. — Lehrbuch der Biologischen Heilmittel, Abt. I, Bd. II. Leipzig, 1938, 1760—1768.
3. RENTTER L. — Traité de matiere medicale et chimie vegetale. Paris, 1923, pp. 256—257 ; 507—508.
4. DOBRESCU D. și colab. — Lucrări practice de farmacodinamie, Litografia I.M.F. București, 1978, pp. 106 ; 110 ; 112 ; 114 ; 116 ; 118.
5. TURNER A.R. — Screening methods in pharmacology, vol. I. 43—47, 132—133.

Articol intrat în redacție la 19.III.1985.

Indicele de clasificare : 615.32—015—092.259—06:616.521

SUMMARY

D. Dobrescu, Aurelia Cristea, Marlen Susanu — EXPERIMENTAL PHARMACODYNAMIC STUDY OF *LINARIA VULGARIS* USED IN FOLK MEDICINE FOR THE TREATMENT OF ECZEMAS

Experimental pharmacologic investigations were carried out on the antiallergic action of toad flax *(Linaria vulgaris, Scrophulariaceae* family) used in folk medicine for the treatment of eczema.

РЕЗЮМЕ

Д. Добреску, Аурелия Кристя, Марлен Сушану — ОПЫТНЫЕ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РАСТЕНИЯ *Линария вулгарис* ПРИМЕНЯЕМОЕ В НАРОДНОЙ МЕДИЦИНЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭКЗЕМ

Осуществились опытные фармакодинамические исследования по действию антиалергическое декокта чижа *(Линария вулгарис Миллер*, семйество *Скрофулариачее)*, применяемое в народной медицины для лечения экзем.

Acţiunea medicamentului Tonobil în hepatoza toxică indusă cu tetraclorură de carbon la şobolani albi

P. Petcu, E. Bordaş, Ecaterina Andronescu, A. Zeic
Institutul de Medicină şi Farmacie, Institutul de Igienă şi Sănătate Publică Cluj-Napoca

REZUMAT *S-a studiat pe şobolani albi acţiunea Tonobilului în hepatoza toxică indusă cu tetraclorură de carbon, administrată timp de 15—20 zile, în doze de 0,2 ml/zi.*

După instalarea modificărilor hepatice caracteristice: distrofie grasă vacuolară, Tonobilul, administrat timp de 10 zile în doze de 0,5 ml/zi/animal, a produs dispariţia aproape completă a modificărilor hepatice, evidenţiindu-se însă proliferarea celulelor fuziforme în capilarele sinusoidale. La animalele care au urmat acelaşi tratament timp de 10 zile, dar au fost sacrificate după 20 de zile de la intoxicare, şi aceste modificări erau mult ameliorate.

Rezultatele obţinute relevă efectul hepatoprotector al Tonobilului în hepatoza toxică, efect care apare mai ales după administrări în cure repetate.

— *Plante medicinale*
— *Efect*
— *Hepatopatie*
— *Intoxicaţie*
— *Experiment*

Studiile noastre anterioare au relevat acţiunea complexă a Tonobil-ului : colagogă, coleretică, antialergică, antimicrobiană şi diuretică (3, 15, 20), fapt care ne-a determinat să abordăm în lucrarea de faţă, studiul acţiunii hepatoprotectoare în hepatita toxică indusă cu tetraclorură de carbon.

Cercetările toxicologice, preclinice şi clinice cu acest medicament au demonstrat lipsa totală a toxicităţii şi reacţiilor adverse, precum şi acţiunea complexă menţionată asupra aparatului hepatobiliar.

Datorită efectelor terapeutice foarte bune, medicamentul Tonobil a fost introdus în producţie în Laboratorul de microproducţie al Facultăţii de Farmacie din cadrul Institutului de Medicină şi Farmacie din Cluj-Napoca din anul 1983.

MATERIAL ŞI METODĂ

Experienţele s-au efectuat pe 50 de şobolani albi, cu greutate corporală iniţială medie de 190 $\pm$ 15 g, ţinuţi în condiţii de vivariu, alimentaţi standardizat, satisfăcător din punct de vedere calitativ şi cantitativ (Institutul „Cantacuzino").

Animalele de experiență au fost împărțite în următoarele loturi :

1) martor — 10 animale ;

2) intoxicat cu tetraclorură de carbon, timp de 15 zile — 20 de animale ;

3) intoxicat cu tetraclorura de carbon, timp de 15 zile, după care tratat, timp de 10 zile, cu Tonobil — 20 de animale.

Modificările hepatice — hepatoza toxică — s-au obținut prin administrarea zilnică de tetraclorură de carbon, cu ajutorul sondei gastrice, în doze de 0,20 ml/animal, timp de 15—20 zile.

Tonobilul s-a administrat zilnic per oral, în doze de 0,5 ml/animal, timp de 10 zile, după perioada de intoxicare.

In timpul experimentului, din 5 în 5 zile s-au urmărit în urina fiecărui animal : bilirubina, uribilinogenul, proteina, pH, glucoza, corpii cetonici și hematuria, prin metoda de testare rapidă cu ajutorul benzilor Bili-Labstix, Ictostix și Urobilistix (Ames, Anglia).

Animalele de experiență au fost sacrificate în 2 intervale de timp, după 10 zile de tratament și după 20 de zile de la întreruperea intoxicației.

După sacrificarea animalelor, ficatul prelevat afost fixat în formol 10%, inclus la parafină și secțiunile de 7,0 μ colorate cu hematoxilină-eozină.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

După sacrificarea animalelor, ficatul prelevat a fost fixat în formol tatea animalelor a scăzut semnificativ în medie cu 50 g față de greutatea inițială și față de lotul martor.

Analizele efectuate, deja după 5 zile de intoxicare, cu ajutorul benzilor Bili-Labstix, Istostix și Urobilistix, au pus în evidență proteinurie și hematurie ca semne ale leziunilor renale, precum și corpii cetonici și urobilinogen crescut, indici de alterare hepatică. Pentru obținerea modificărilor hepatice caracteristice hepatozei toxice, intoxicarea s-a continuat încă timp de 2 săptămîni.

Modificările hepatice apărute după intoxicare cu tetraclorură de carbon s-au manifestat prin distrofie grasă în toate hepatocitele. Majoritatea celulelor lezate au fost în zonele centrale ale lobilor, celulele periferice fiind mai libere. Un număr mare de hepatocite au prezentat distrofie grasă, uneori în plaje extinse, cu coexistența modificărilor distrofice de tip granulovascular. De asemenea s-au observat numeroase pseudochisturi, rezultate din fuziunea ariilor de degenerescență și liză. Reacția inflamatorie periportală a fost redusă (fig. 1, 2).

Sub acțiunea tratamentului cu Tonobil administrat timp de 10 zile, modificările urinare (proteinuria, hematuria și urobilinogenul) au dispărut în totalitate, iar ficatul animalelor intoxicate a prezentat o structură aproape normală, cu zone rare și restrînse de distrofie vasculară și grasă, cu proliferarea celulelor fuziforme în capilarele sinusoidale (fig. 3 și tabelul I).

După 10 zile de tratament, dar sacrificîndu-se animalele după 20 de zile de la încetarea intoxicării, s-a evidențiat că modificările manifestate prin proliferarea celulelor fuziforme au fost mult ameliorate.

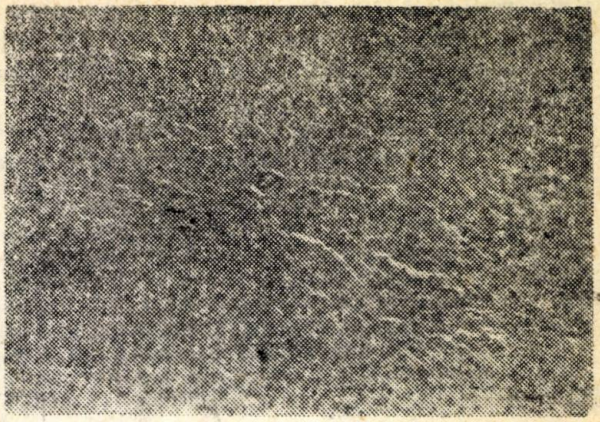


Fig. 1 — Ficat de şobolan martor, fără modificări. Coloraţie hematoxilină-eozină (ob. × 100).

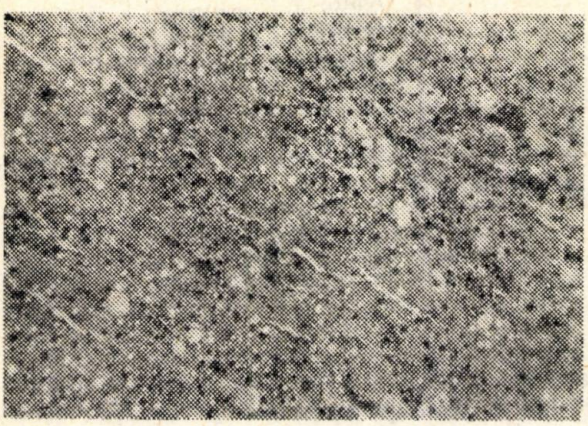


Fig. 2. — Ficat de şobolan intoxicat cu tetraclorură de carbon, cu modificări distrofice, grase, care interesează toate hepatocitele. Coloraţie hematoxilină-eozină (ob. × 100).

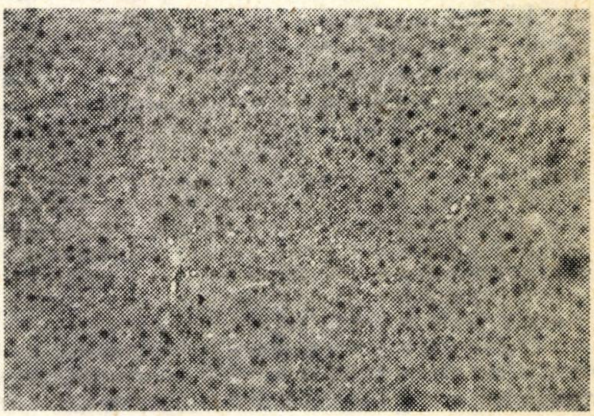


Fig. 3. — Ficat de şobolan intoxicat cu tetraclorură de carbon şi tratat cu Tonobil, cu absenţa aproape completă a distrofiei grase, cu proliferare de celule fuziforme. Coloraţie hematoxilină-eozină (ob. × 100).

În experimentul nostru s-a utilizat ca toxic hepatic tetraclorura de carbon, cunoscut fiind faptul că această substanţă reprezintă unul din cele mai dezbătute şi controversate toxice hepatice din terapeutica modernă (2, 4).

În intoxicaţiile cu tetraclorura de carbon, pe lîngă alte organe, principalul organ lezat este ficatul, toxicul acţionînd prin mecanismul

lipoperoxidării (19). Degenerescența peroxidativă a lipidelor din hepatocite duce la necrozarea acestora (17), cu posibilitatea ca citoplasma hepatocitului să dispară în totalitate, în centrul celulei rămînînd numai nucleul, înconjurat de o zonă citoplasmatică.

Celulele lezate pot să se refacă din acest nucleu înconjurat de restul citoplasmatic, mai mult din această refacere să rezulte și o celulă mutantă (18).

Tabelul I

Modificări morfologice la animalele intoxicate cu tetraclorura de carbon și tratate cu Tonobil

	Lotul	Necroză centrolobulară	Steatoză	
			centrolobulară	difuză
I.	Martor	—	—	—
II.	Intoxicat cu tetraclorură de carbon	+++	+++	+
III.	Intoxicat cu tetraclorură de carbon și tratat cu Tonobil	—	—	—

Legendă :

— negativ
\+ pozitiv
\+++ intens pozitiv

Rezultatele obținute arată că tratamentul aplicat după instalarea leziunilor hepatice a dus la dispariția aproape completă a leziunilor ceea ce pledează pentru un efect regenerativ al medicamentului „Tonobil".

Efectul produsului natural „Tonobil" se poate pune pe seama principiilor active, printre care : barberina, berbamina, oxiacantina, palmatina, columbamina, iatrorizina, berberubina, bervulcina și vulracina (1,5—14,16), care împreună constituie un complex cu acțiune pozitivă în regenerarea hepatocitelor.

CONCLUZII

— Prin administrarea zilnică de tetraclorură de carbon timp de 15—20 zile s-au produs, la șobolani albi, modificări hepatice manifestate prin distrofie grasă vacuolară, care interesează toate hepatocitele, cu modificări mai grave în zonele centrale ale lobilor.

— După instalarea tratamentului cu Tonobil timp de 10 zile, la nivelul ficatului s-a constatat dispariția aproape completă a modificărilor induse cu tetraclorură de carbon, cu proliferarea celulelor fuziforme în capilarele sinusoidale.

— După 10 zile de tratament, dar sacrificîndu-se animalele după 20 de zile de la intoxicare, s-a observat că și modificările manifestate prin proliferarea celulelor fuziforme au fost mult ameliorate.

BIBLIOGRAFIE

1. ANDRONESCU ECATERINA, PETCU P., GOINA T., RADU A. — *Cluj-med.*, 1973, *46*, 3, 627—632.
2. BULIGESCU L. — Bolile ficatului, căilor biliare și pancreasului, Ed. Medicală, București, 1981, p. 524 ; 531 ; 608.
3. GOINA T., VELLUDA C. C., ȚICȘA I., PETCU P., POPA S., CSUTAK W. — În : Articole și lucrări științifice, I.M.F. Cluj, 1957, pp. 55—64.
4. KLATSKIN G. — Toxic and drug-induced hepatitis. Philadelphia-Toronto, 1975, pp. 104 ; 615.
5. PETCU P. — Teză de doctorat, I.M.F., Tg. Mureș, 1960.
6. PETCU P., CODOREANU V. — Contribuții botanice, 1962, pp. 341—351.
7. PETCU P. — *Clujul med.*, 1963, *35*, 3, 83—92.
8. PETCU P. — *Arch. Pharm.*, 1963, *296*, 11, 753—757.
9. PETCU P. — *Pharmazie*, 1964, 1, 53—55.
10. PETCU P. — Aptecinoe Delo, Moskova, 1904, *1*, 85—89.
11. PETCU P. — *Farmacia*, 1965, 1, 21—28.
12. PETCU P. — *Planta medica*, 1965, 2, 178—181.
13. PETCU P. — *Planta medica*, 1968, 4, 421—425.
14. PETCU P., GOINA T. — *Planta medica*, *1970*, 4, 372—375.
15. PETCU P., BORDAȘ E., ECATERINA ANDRONESCU, SILVIA BARBU — *Farmacia (Buc.)*, 1984, 32, 2, 87—91.
16. MICHAELA PITEA, PETCU P., GOINA T., PREDA N. — *Planta medica*, 1972. 2, 177—181.
17. ROGAS R. — *Z. ges. im. med.*, 1982, 37, 271—275.
18. ROGGENDORF M., DEINHARD F. — *Triangle*, 1983, 3, 93.
19. SLATER T. F. — *Nature (Lond.)*, 1978, 12, 36, 209.
20. VELLUDA C. C., GOINA T., TICȘA I., POP S., CSUTAK W., PETCU P. — În : Articole și lucrări științifice, I.M.F. Cluj, 1957, 55—64.

Articol intrat în redacție la 29.IV.1985.

Indicele de clasificare : 615.32—06:616.36—092.9

SUMMARY

P. Petcu, E. Bordaș, Ecaterina Andronescu, A. Zeic — THE ACTION OF TONOBIL IN TOXIC HEPATOSIS INDUCED WITH CARBON TETRACHLORIDE IN WHITE RATS

A study was carried out on the action of Tonobil in white rats in which toxic hepatosis was induced by carbon tetrachloride, administered for 15—30 days, in 0.2 ml/day doses.

After the onset of the characteristic hepatic alterations : dystrophy, fatty vacuoles, Tonobil administered 10 days running in 0.5 ml/per animal daily, brought about almost complete disappearance of the hepatic lesions, but with persistent proliferation of the fusiform cells in the sinusoid capillaries. In the animals receiving the same treatment for 10 days but sacrificed only 20 days after intoxication, marked improvement of the latter alterations were likewise observed.

The results demonstrate the hepatoprotective effect of Tonobil in toxic hepatosis, effect that appears especially after repeated cures.

РЕЗЮМЕ

П. Петку, Е. Бордаш, Екатерина Андронеску, А. Зеик — ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВА ТОНОБИЛ ПРИ ТОКСИЧНОЙ ГЕПАТОЗЫ ИНДУКТИРОВАННОЙ ЧЕТЫРЕХХЛОРИСТЫМ УГЛЕРОДОМ У БЕЛЫХ КРЫС

Исследовалось на белые крысы дествие Тонобила в токсичной гепатозы индуктирована четыреххлористым углеродом, администрирована в течение 15—30 дней, в дозе 0,2 мл/день. После проявления гепатичных характеристичных изменений: дистрофия, жирая вакуолярная, Тонобил, администрированный в течение 10 дней в дозе 0,5 мл/день/живот, привело к полном исчезении гепатичных изменений, выделяясь пролиферация веретенообразных ячеек в синусоидальных капиллярах. У живот с одинаковым лечением время 10 дней , а жертвенные после 20 дней от интоксикации, и эти изменения улучшились.

Полученные результаты указывают гепатозащищающий эфек . Тонобила при токсичной гепатозе, эфект обнаруженный после повторного администрирования лекарства.

Evaluarea calitativă și cantitativă a metabolizării Medazepamului

Ilona Kiss, Agnes Blazsek-Bodó, Annamária Zalahán, Judit Józsa

Facultatea de Farmacie, I.M.F., Tîrgu Mureș

Metabolizarea derivaților benzodiazepinici este pe larg studiată în literatura de specialitate (1, 2, 7—10, 13, 17, 20, 21), totuși procesele de transformare ce au loc în organism nu pot fi considerate drept o problemă complet elucidată. În prezenta lucrare sînt recapitulate rezultatele noastre privind studiul metabolizării Medazepamului, prin folosirea unor metode simple și sensibile. Transformările metabolice principale ale Medazepamului pot fi redate prin reacțiile cuprinse în schema din fig. 1.

Prezența compușilor formați poate fi detectată prin separări și identificări cromatografice, gazcromatografice și prin cromatografia de

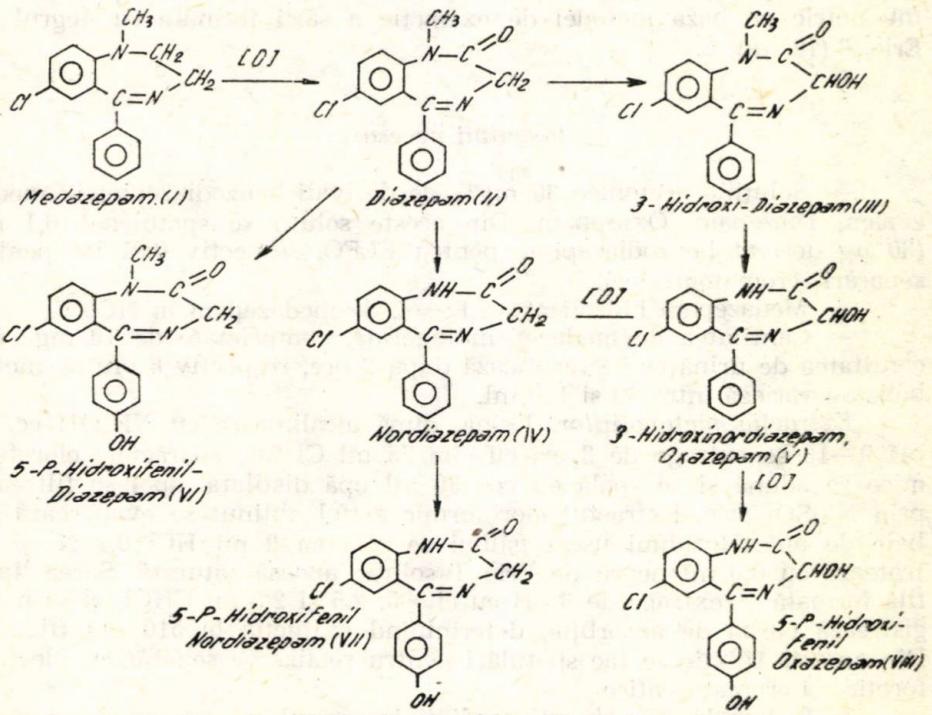


Fig. 1. — Transformările metabolice ale medazepamului.

lichide la presiune înaltă (CLPI) (4, 5, 11—15); în urma administrării Diazepamului prin aceste metode se pun în evidență metabolitul său N-demetilat din ser iar 3-OH Diazepamul și Oxazepamul din urină (1).

În vederea separării și identificării produșilor de metabolizare ai medazepamului din urină am utilizat metode cromatografice pe strat subțire și separări electroforetice, evaluarea cantitativă a medazepamului fiind efectuată cu ajutorul metodei (*„acid dye"*) formării sării extractibile în $CHCl_3$ a medazepamului cu negrul de eriochrom T, metodă propusă de colectivul nostru (18, 19). Avînd în vedere că medazepamul, în comparație cu metaboliții redați în schema 1, are caracterul bazic cel mai accentuat, este singura substanță prezentă care reacționează cu negrul de erio T, asigurîndu-se astfel microdozarea selectivă a medazepamului.

Pornind de la faptul că determinarea concentrației metaboliților din ser sau din urină este un indiciu al biodisponibilității (17), am studiat, pe de o parte, posibilitățile de separare electroforetice și cromatografice ale metaboliților medazepamului din urină după ingerarea acestuia pe cale bucală, iar pe de altă parte, s-a urmărit gradul de metabolizare prin dozarea medicamentului intact eliminat.

În scopul dozării din urină a medazepamului am încercat mai multe metode de extracție, care diferă în privința pH și solventului de extracție, astfel: pH acid (HCl 6N) (1, 4), pH = 5 (asigurat cu acetat de Na) (16) sau alcalin, folosind soluție de Na_2CO_3 20%. Ca solvenți de extracție am utilizat: CH_2Cl_2, eterul etilic, $CHCl_3$ și amestecul format din $CHCl_3$-i-propanol (5:2) (21). Medazepamul extras s-a dozat apoi spectrofotometric pe baza metodei de extracție a sării formate cu negrul de Erio T (18, 19).

Reactivii necesari:

— Soluțiile acetonice 30 mg% de derivați benzodiazepinici: medazepam, Diazepam. Oxazepam. Din aceste soluții se spotulează 0,1 ml (30 μg derivat benzodiazepinic pentru ELFO, respectiv 0,01 ml pentru separări cromatografice).

— Medazepam hidrolizat acid: sol. de medazepam în HCl/N.

— Cantitatea de medazepam ingerată, comprimate de 10 mg; iar cantitatea de urină ce se recoltează după 2 ore, respectiv 8 ore de metabolizare variază între 80 și 120 ml.

Extracția metaboliților. Urina, după alcalinizare cu NH_4OH cc. la pH 9—10 se extrage de 3 ori cu cîte 25 ml $CHCl_3$. Extractele cloroformice se adună și se spală cu cca 30 ml apă distilată, apoi se filtrează prin Na_2SO_4 sicc. Extractul cloroformic astfel obținut se evaporează pe baie de apă. Reziduul uscat gălbui se reia cu 2 ml HCl 0,1 N, și se tratează cu 0,6 ml negru de Erio T soluție apoasă saturată. Sarea lipofilă formată se extrage de 3 ori cu cîte 5, 2,5 și 2,5 ml $CHCl_3$ și se înregistrează curba de absorbție, determinînd extincția la 510 nm (fig. 2). Din această soluție se fac spotulări pentru realizarea separărilor electroforetice și cromatografice.

— Sistemele de solvenți studiați în scopul separării lor cromatografice sînt redate în tabelul I.

— *Separarea electroforetică și cromatografică*

— aparat standard de electroforeză (ITM, București) ;
— suport din hîrtie Whatmann 1, benzi 3 × 30 cm ;
— electrolit : piridină—CH_3COOH gl—H_2O (1:1:100) ;
— timp de migrare : 2,5 ore, V=300 V, I = 0,5 mA/cm ;
— plăci preparate din silicagel G de grosime 0,25 mm ;

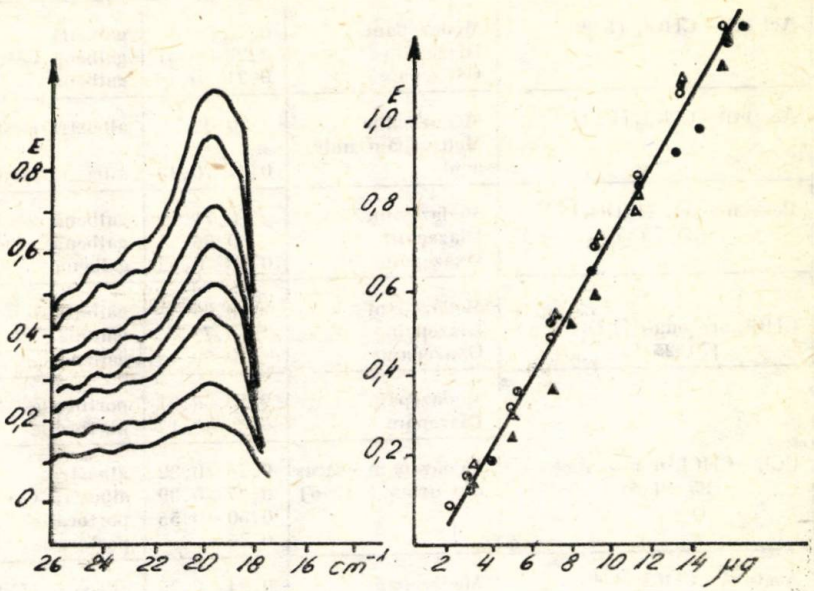


Fig. 2. — Curba de calibrare a dozării medazepamului.

— reactivii de identificare : soluția de $Ce(SO_4)_2$ 0,01% ; H_3PO_4 0,1% sau HNO_3 0,1% în alcool diluat și încălzire la 100°C, timp de 5 min.

DISCUȚIA REZULTATELOR

Condițiile de cromatografiere ale medazepamului și metaboliților identificați sînt redate în tabelul I. Folosind ca suport silicagel G și 8 tipuri de amestec de solvenți, cu solventul nr. 3, medazepamul se separă distinct de metaboliții prezenți : Diazepam Rf = 0,66 și Oxazepam Rf = 0,50. Amestecul nr. 7 asigură o separare bună a medazepamului intact 0,77 și cel hidrolizat acid Rf = 0,37). Identificarea acestor substanțe se realizează la lumina UV înainte și după pulverizare cu Ce^{4+} sau HNO_3.

In urma cromatografierii medazepamului extras din urină, folosind solventul nr. 5, după o metabolizare de 8 ore în organism se identifică 4 spoturi, dintre care cele cu Rf=0,26—0,32 ; 0,37—0,39 și 0,75 sînt produși de degradare ai medazepamului. Spotul cu Rf = 0,50—0,55 corespunde moleculei de medazepam, colorantul negru de Erio T folosit drept reactiv rămîne pe start, fapt ce justifică caracterul de legătură electrostatică slabă dintre substanța de dozat protonată și anionul colorantului.

Faptul că medazepamul într-o anumită cantitate se elimină neschimbat, a fost dovedit și prin separări electroforetice. Rezultatele ob-

Tabelul I

Condițiile de cromatografiere a Medazepamului și metaboliților presupuși

Nr. crt.	Sisteme de solvenți	Medezepam și metaboliții	Valoare R_f	Fluorescență
1.	Ac. etil—$CHCl_3$ (1 :9)	Medazepam	0	galbenă
		Diazepam	0,23—0,51	galbenă Ce^{4+}
		Oxazepam	0,21—0,28	galbenă
2.	Ac. etil—$CHCl_3$ (1 : 1)	Medazepam	0,42	albastră-HNO_3
		Medazepam hidr. acid	0,31 ; 0,43	albastră-HNO_3
3.	Benzen-ac.eti-HCOOH (25 :75 :5)	Medazepam	0,71	galbenă
		Diazepam	0,66	galbenă Ce^{4+}
		Oxazepam	0,28—0,52	galbenă
4.	$CHCl_3$-acetonă-CH_3OH (70 :25 :5)	Medazepam	0,64	gălbuie
		Diazepam	0,71	gălbuie
		Oxazepam	0,50	galbenă
5.	CCl_4—$CHCl_3$-n propanol (95 :10 :5)	Medazepam	0,33—0,37	portocalie
		Diazepam	0,03—0,14	portocalie
		Medazepam extras din urină + ErioT	0,26—0,32	albastră
			0,37—0,39	albastră Ce^{4+}
			0,50—0,55	portocalie
			0,75	portocalie
6.	Acetonă—$CHCl_3$ (1 :9)	Medazepam	0,34—0,35	albastră HNO_3
		Medazepam hidr. acid	0,40	albastră HNO_3
7.	NH_4OH conc.—CH_3OH (1,5 :100)	Medazepam	0,77	albastră HNO_3
		Medazepam hidr. acid	0,37	albastră HNO_3
8.	$CHCl_3$-toluen—CH_3OH (100 :40 :10)	Medazepam	0,56—0,59	albastră HNO_3
		Medazepam hidr. acid	0,65	—
		Diazepam	0,49	albastră HNO_3

ținute sînt redate în tabelul II. Atît medazepamul, cît și metaboliții identificați : Diazepamul și Oxazepamul în electrolitul de lucru pH = 4,5 prezintă cataforeză. Conform datelor din tabelul II, medazepamul folosit ca etalon se caracterizează cu distanța de migrare, d = 9,30 cm în medie, ceea ce corespunde cu distanța de migrare a medazepamului nedescompus, izolat din urină (d = 9,20 cm). Din urină se mai separă spoturi cu d = 5,40 cm cu fluorescență galbenă-verzuie ; d = 7,50 cm cu fluorescență violet-albastră și spot cu d = 1,50 cm de culoare albastră. Acesta din urmă corespunde colorantului Erio T, care se protonează la nivelul azotului diazoic (—N=N—), prezentînd astfel cataforeză. Medazepamul hidrolizat acid are o mobilitate electroforetică mai mare, d = 9,70 cm, decît substanța intactă, d = 9,30 cm.

În *concluzie* se constată următoarele :

— Medazepamul, folosit ca etalon, în condițiile electroforetice descrise prezintă un singur spot cu distanța de migrare d = 9,30 cm, de culoare galbenă vizibilă și fluorescență roșiatică.

Tabelul II

Date referitoare asupra separărilor electroforetice

Derivat Benzodiazepinic	Dist. de migrare (cm)	Fluorescența în UV			
		Inițială	După tratament cu :		
			Ce^{4+}	H_3PO_4	HNO_3
			încălzire		
Medazepam etalon	9,30	roșiatică	galben-verzuie	portocalie	gălbuie
Medazepam hidrolizat	9,70	roșiatică	roșiatică		gălbuie
Metaboliții :					
Diazepam	5,50	portocalie	galben-verzuie	gălbuie	intens galben
Oxazepam	6,00	galbenă	galben-verzuie	galben-verzuie	galbenă
Extract din urină	1,50	culoare albastră		violetă	
+				galben-verzui	
Erio T	5,40	galbenă		violet-albastră	
	7,50	maro	galben-verzuie	portocalie-gălbuie	
	9,20	roșiatică			

— Din urină, în urma ingerării unei tablete de medazepam a 10 mg se identifică și un metabolit de oxidare, care corespunde Diazepamului (d = 5,50 cm), avînd o fluorescență portocalie.

Tabelul III

Date referitoare la medazepamul intact dozat din urină

a) *Metabolizare de 2 ore*

	Medazepam intact regăsit :		
	µg/ml	µg/vol. urină	%
Medazepam adm. = 1 tb. a 10 mg	1,8	144	1,44
	2,2	176	1,76
	2,0	160	1,60
Vol. de urină = 80 ml	1,6	128	1,28
	2,3	184	1,84
			$\overline{X} = 1,58\%$

b) *Metabolizare de 8 ore*

	Medazepam intact regăsit :		
	µg/ml	µg/vol. urină	%
Medazepam adm. = 1 tb. a 10 mg	5,5	55	0,55
	5,0	50	0,50
Vol. de urină = 100 ml	4,8	48	0,48
	5,2	52	0,52
	4,5	45	0,45
			$\overline{X} = 0,50\%$

În urma analizelor cromatografice și electroforetice se constată faptul că o mare parte a medazepamului ingerat se elimină nemodificat. Prin determinări spectrofotometrice (tabelul III ; vezi și curba de absorbție din fig. 1) se găsește după 8 ore de metabolizare din urină o cantitate care variază între 45 și 55 μg medazepam/100 ml urină, reprezentînd 0,50%.

BIBLIOGRAFIE

1. CLARKE E.G.C. — Isolation and identification of drugs, vol. 2. The Pharmaceutical Press, Bloomsbury Square WCIA, 1975, p. 1 057.
2. TEWARI S. N., SHUKLA S. K. — *Pharmazie*, 1977, *32*, 4, 243.
3. BEDELEANU D., KORY M. — Metabolismul medicamentelor. Ed. „Dacia", Cluj-Napoca, 1976, p. 161.
4. RIEDER J. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1973, *23*, 2, 207.
5. EBEL S. — Syntetische Arzneimittel. Verlag Chemie, Weinheim, New York, 1979.
6. BEYER K. H., SANDE W. — *Arch. Pharm.*, 1969, *302*, 152.
7. UNTERHALT B., KEIL B., REINHOLD K. — *Dtsch. Apoth. Z.*, 1971, *111*, 46, 1 775.
8. STEVENS H. M., JENKINS R. W. — *Analyt. Abstr.*, 1972, *22*, 2 645.
9. KAMM G., KELM R. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1969, *19*, 10, 1 659.
10. KAMM G., BAYER R. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1969, *19*, 313.
11. TEWARI S. N. — *Pharmazie*, 1979, *34*, 9, 567.
12. SAWADA H., SHINOHARA K. — *Arch. Toxikol.*, 1970, *27*, 1, 71.
13. HAILEY M. — *J. Cromatograph.*, 1974, *98*, 527.
14. LAUFFER S., SCHMID E. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1969, *19*, 5, 540.
15. LAFARGUE P., PONT P., MEUNIER J. — *Ann. Pharm. franç.*, 1970, *28*, 343.
16. STEIDINGER J. SCHMID E. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1970, *20*, 9, 1 232.
17. LEUCUȚA S. E., POP R. — Farmacocinetica. Ed. „Dacia", Cluj-Napoca, 1981.
18. BLAZSEK-BODO ANGES, KISS ILONA, JOZSA JUDIT — Studiul formării sărurilor lipofile ale derivaților benzodiazepinici cu coloranți azoici și utilizarea acestora în scopul microdozării medazepamului. Comunicare la al VIII-lea Congres Național de Farmacie, 10—12.IX.1984, București, p. 171.
19. BLAZSEK-BODO AGNES, KISS ILONA, JOZSA, JUDIT — Studdy and aplication of the "acid dye" method for the determination of and benzodiazepin derivatives, FIP, 84-Budapesta, Abstracts, p. 53.
20. VAN DER MERWE, STEIN J. M. — *J. Cromatograph.*, 1978, *148*, 549.
21. KAISTHA K. K., TADRUS R. — *J. Chromatograph*, 1978, *154*, 211.

Articol intrat în redacție la 8.IV.1985.

Indicele de clasificare : 615.789 eledazepam :545.844:616—008.849.4

Contribuţii la determinarea chimico-toxicologică cu nucleu benzodiazepinic

Eufemia Ştefănescu, T. Stan, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Elena Bivol, Florentina Tompa

Facultatea de Farmacie, Bucureşti

REZUMAT *S-au luat în studiu cinci derivaţi benzodiazepinici: clordiazepinici. Diazepam, Oxazepam, Nitrazepam şi medazepam (Rudotel). Pentru separarea şi identificarea acestora s-au aplicat tehnicile cromatografiei în strat subţire şi electroforezei pe hîrtie, care furnizează date satisfăcătoare pentru expertizele toxicologice, îndeosebi pentru cercetarea toxicităţii organice. De asemenea, într-un caz de intoxicaţie polimedicamentoasă s-a izolat Rudotelul prin electroforeză pe hîrtie şi s-a dozat prin metoda densitometrică prin reflexie.*

— *Benzodiazerine*
— *Cromatografie în strat subţire*
— *Toxicitatea medicamentelor*

Medicamentele cu nucleu 1,4-benzodiazepinic se folosesc în ultimul timp destul de frecvent în terapia modernă, datorită proprietăţilor anxiolitice, miorelaxante, sedative şi anticonvulsivante.

Intoxicaţiile cu aceşti produşi pot avea loc în următoarele circumstanţe :

— prin consum cronic, cînd poate conduce la toleranţă şi o moderată toleranţă psihică ; sindromul de abstinenţă apare fie la întreruperea bruscă a tratamentului, fie la înlocuirea unui derivat cu altul (de exemplu Diazepam cu Oxazepam) ;

— la asocierea acestora cu derivaţi barbiturici, de fenotiazină, antidepresive triciclice şi inhibitori M.A.O. ;

— consum intenţional în scop de sinucidere.

După o statistică a Spitalului de Urgenţă, pe primul loc se situează intoxicaţiile polimedicamentoase, urmate de benzodiazepine, fapt care ne-a determinat să luăm în studiu cîţiva din aceşti compuşi : clordiazepoxid, Diazepam, Oxazepam, Nitrazepam şi medazepam.

Proprietăţile chimice ale benzodiazepinelor se datoresc atît prezenţei ciclului diazepinic, cît şi grupărilor funcţionale prezente ; datorită celor doi atomi de azot care au dublete electronice neparticipante (din poziţiile 1 şi 4), aceste substanţe posedă un caracter bazic pronunţat. Prezenţa în ciclu a grupării $-CH_2$ activată conferă derivaţilor de benzo-

diazepină o serie de proprietăți putînd fi alchilate, halogenate, oxidate și aminate. Nucleul benzenic din acești compuși poate fi nitrat și halogenat. Ciclul diazepinic se scindează hidrolitic, rezultînd compuși care se pot diazota și apoi cupla cu diferiți agenți organici aromatici, reacții care stau la baza identificării și dozării unora dintre acești produși.

Pe baza proprietăților menționate și a datelor din literatura de specialitate, s-au aplicat și elaborat tehnici de cromatografie în strat subțire, de electroforeză pe hîrtie, densitometrie și metode spectrofotometrice în vederea identificării, separării și determinării compușilor benzodiazepinici luați în studiu.

Separarea și identificarea prin cromatografie în strat subțire

Pentru separarea și identificarea compușilor benzodiazepinici luați în studiu s-a aplicat tehnica cromatografiei în strat subțire, care este o micrometodă fizicochimică sensibilă, selectivă, folosită pe scară largă în expertizele toxicologice, îndeosebi pentru cercetarea toxicelor organice.

În acest scop s-au folosit :

— soluții metanolice 0,1 g% clordiazepoxid (C), Diazepam (D), Oxazepam (O), Nitrazepam (N) și medazepam (Rudotel — R) ;

— plăci cromatografice de sticlă (8/13, 12/13,5) cu strat de silicagel *G nach Stahl,* cu grosimea de 0,25 mm ;

— 12 sisteme de migrare :

1) Metanol — cloroform (9:1).
2) Metanol — cloroform (1:9).
3) Benzen — metanol — amoniac (95:15:5).
4) Acetat de etil — metanol — Dietilamină (70:30:1).
5) Cloroform — acetonă (9:1).
6) 1,2-dicloretan — metanol — amoniac (70:10:1).
7) Xilen — acetonă — amoniac (50:50:1).
8) Benzen — acetonă — amoniac (50:50:1).
9) Benzen — etanol (80:20).
10) Acetonă — benzen — cloroform (20:40:40).
11) Etanol.
12) Cloroform.

Revelarea spoturilor s-a realizat cu reactivul Munier-Macheboeuf, care se prepară astfel :

— soluție A : 0,85 g bismut subnitric, 40 ml apă distilată, 10 ml acid acetic ;

— soluție B : 8 g iodură de potasiu, 20 ml apă distilată ;

— soluția stoc : se amestecă soluția A și B.

Pentru pulverizarea cromatoplăcilor se amestecă 10 ml soluție stoc, 20 ml acid acetic, 100 ml apă distilată.

Rezultatele experimentale sînt redate în tabelele I și II.

Prin tehnica cromatografiei în strat subțire s-au putut separa și identifica majoritatea benzodiazepinelor luate în studiu. Cele mai eficiente s-au dovedit a fi sistemele nr. 5 și 7, respectiv cloroform — acetonă (9:1) și xilen — acetonă — amoniac (50:50:1) care au separat toate benzodiazepinele luate în lucru. Pentru edificare prezentăm cromatograma din fig. 1.

În prezența solventului de migrare, spoturile capătă o nuanță galbenă, iar după pulverizare cu reactiv Munier trec în portocaliu intens.

Și prin această tehnică s-au putut separa toate benzodiazepinele luate în lucru. Spre exemplificare prezentăm electroforegrama din fig. 2.

Tabelul I

Denumirea substanței	Sisteme de migrare + valori R_f					
	1	2	3	4	5	6
Clordiazepoxid	0,63	0,83	0,90	0,90	0,20	0,82
Diazepam	0,67	0,96	0,95	0,95	0,75	0,92
Oxazepam	0,72	0,98	0,98	0,96	0,70	0,95
Nitrazepam	0,70	0,78	0,98	0,96	0,40	0,90
Medazepam	0,73	0,98	0,95	0,90	0,65	0,95

Tabelul II

Denumirea substanței	Sisteme de migrare + valori R_f					
	7	8	9	10	11	12
Clordiazepoxid	0,47	0,60	0,55	0,15	0,80	0,03
Diazepam	0,75	0,93	0,78	0,76	0,85	0,16
Oxazepam	0,65	0,95	0,79	—	—	—
Nitrazepam	0,60	0,84	—	—	—	—
Medazepam	0,80	0,95	0,90	0,71	0,80	0,33

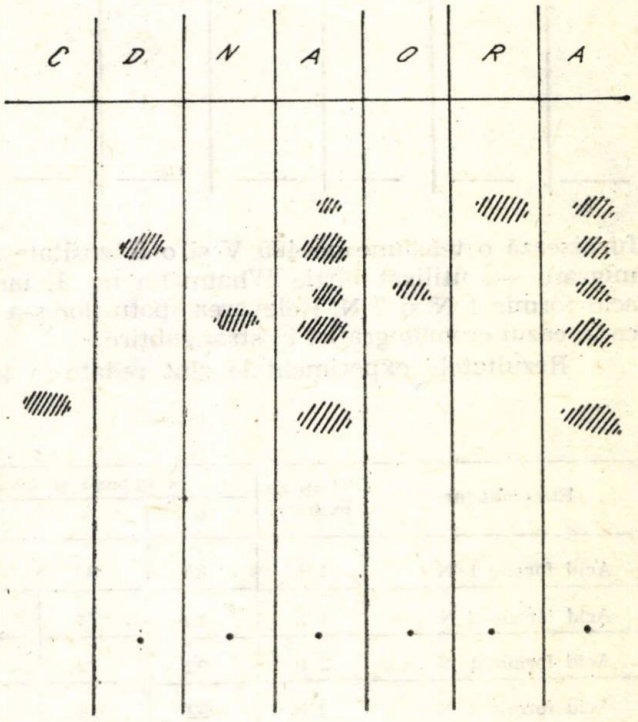


Fig. 1. — Sistem de migrare: xilen-acetonă-amoniac (50:50:1); timp de migrare: 25 min. *C, D, N, O, R* — compușii respectivi, *A* — amestecul lor.

Separarea și identificarea prin tehnica electroforetică

În vederea separării și identificării benzodiazepinelor prin tehnica electroforetică s-au folosit pentru spotare aceleași soluții etalon (0,1 g%), un aparat cu electrozi de platină, un redresor de curent continuu care

Fig. 2. — Electroforegramă. Electrolit: acid formic 1 N, timp de migrare: 2 ore, *C, D, N, O, R* — compușii respectivi, *A* — amestecul lor.

furnizează o tensiune de 400 V și o intensitate de 20 mA. Ca suport de migrare s-a utilizat hîrtie Whatmann nr. 1, iar ca electrolit soluție de acid formic 1 N și 2 N. Relevarea spoturilor s-a făcut cu reactiv Munier, ca în cazul cromatografiei în strat subțire.

Rezultatele experimentale sînt redate în tabelul III.

Tabelul III

Electrolit nr.	Timp de migrare	Compușii și distanța de migrare (mm)				
		C	D	N	O	R
Acid formic 1 N	1 h	60	63	52	50	58
Acid formic 2 N	1 h	70	74	63	60	68
Acid formic 1 N	2 h	92	72	82	76	95
Acid formic 2 N	2 h	92	94	89	86	97

Dozarea densitometrică prin reflexie a Rudotelului

Rudotelul este un derivat de benzodiazepină care are unul din atomii de azot metilat; el nu poate da reacții de diazotare și cuplare deoarece la hidroliză rezultă o amină aromatică secundară. Din această cauză am dozat Rudotelul prin metoda densitometrică, după separarea electroforetică.

În acest scop s-a folosit Integratorul ER 165 (Carl-Zeiss, Yena), care în funcție de mărimea și intensitatea spoturilor relevate înregistrează o curbă. Se măsoară suprafața cuprinsă sub acest traseu, existînd o directă proporționalitate între suprafețele respective și concentrațiile de Rudotel din spoturi.

Înregistrarea s-a făcut prin reflexie, folosind filtre de culoare complementară coloratiei spotului (filtru violet, $\lambda = 435$ nm, sensibilitatea 7).

Pentru relevare s-a folosit reactivul Munier-Macheboeuf, care dă spoturi portocalii.

Tehnica metodei. S-au spotat cantități cunoscute de Rudotel (0,01—0,05—0,07—0,10 mg) pe hîrtie Whatmann nr. 1, folosind ca electrolit de migrare acid formic 2 N, timpul de migrare fiind de 60 min. Benzile de hîrtie se desprind de pe placa aparatului, se lasă în repaus pînă la uscare și se relevă cu reactiv Munier. Se obțin spoturi de culoare galben-portocalii bine delimitate. Se întregistrează curbele spoturilor prin reflexie, folosind filtrul violet, $\lambda = 435$ nm sensibilitatea 7.

Calculul suprafețelor s-a efectuat cu ajutorul unui triunghi gradat special și se aplică următoarea formulă:

$S = L.I.\ 1{,}064$, în care:

S = suprafața în mm^2, L = lățimea, I = înălțimea, 1,064 = factor de corecție.

Rezultatele experimentale privind concentrațiile de Rudotel din spoturi în funcție de suprafață, curba de etalonare și de înregistrare sînt redate în tabelul IV și fig. 3 și 4.

Tabelul IV

Nr. probei	ml sol. 0,1%	Concentrația (mg)	Suprafața (mm^2)
1	0,010	0,010	27
2	0,030	0,030	90
3	0,050	0,050	127
4	0,070	0,070	190
5	0,100	0,100	275

Prin această metodă s-a putut determina cantitativ Rudotelul în urina recoltată de la un pacient cu intoxicație polimedicamentoasă după alcalinizare și extracție cu cloroform.

Separarea Rudotelului de celelalte medicamente (Codamin, Clordelazin, Fasconal, Maninil, Silutin) s-a realizat electroforetic (fig. 5), spotînd, alături de reziduul obținut din urină, etalonul corespunzător. Se revelează cu reactiv Munier culoarul corespunzător substanței etalon și o probă de urină. Culoarul pe care se află al doilea spot din urină se decupează în înălțimea corespunzătoare probei etalon, se aduce într-o eprubetă și se eluează cu metanol după care se procedează ca în cazul scării etalon. În proba luată în lucru s-au determinat 4,5 mg Rudotel.

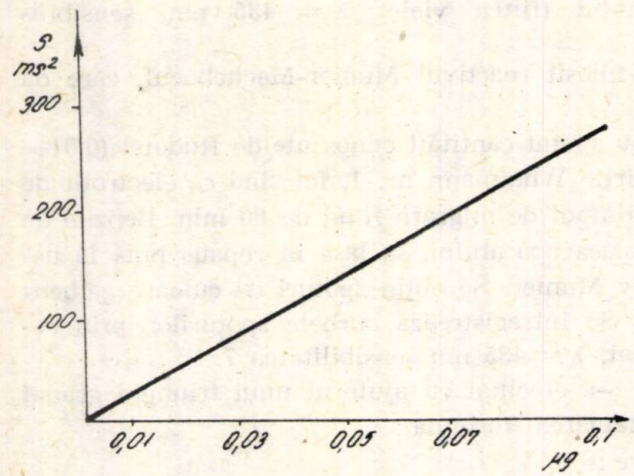


Fig. 3. — Curba de etalonare (concentrație în funcție de suprafață).

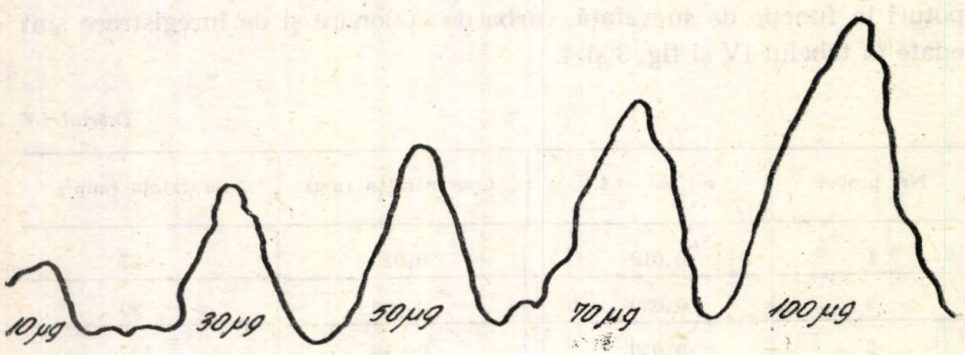


Fig. 4. — Curba de înregistrare care indică proporționalitatea între cantitățile de Rudotel conținute în spoturi și suprafețele delimitate de curbe.

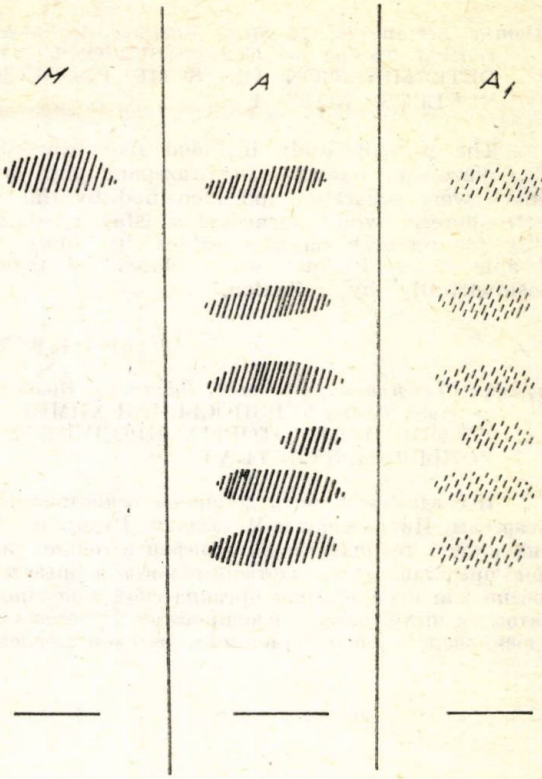


Fig. 5. — Electroforegramă. Sistem de migrare : acid formic 2 N ; timp de migrare : 60 min. *M* = martorul ; *A* = probă de urină revelată ; *A'* = probă de urină nerevelată.

CONCLUZII

Pentru separarea și identificarea unor derivați benzodiazepinici (clordiazepoxid, Diazepam, Oxazepam, Nitrazepam și medazepam) s-au utilizat tehnicile cromatografiei în strat subțire și a electroforezei pe hîrtie, care s-au dovedit a fi satisfăcătoare în cazul unor expertize toxicologice, îndeosebi pentru cercetarea toxicilor organici.

De asemenea, într-un caz de intoxicație polimedicamentoasă s-a izolat Rudotelul prin tehnica electroforetică pe hîrtie și apoi s-a dozat prin metoda densitometrică prin reflexie.

BIBLIOGRAFIE

1. BENKÖ A. — *Acta pharm. hung.*, 1978, *48*, 6, 241.
2. MAYER N., ERBE S., VOIGT R. — *Pharmazie*, 1972, 27, 32—42.
3. SAWODO H. H., SHINOHARA R. — *Arch. Toxicol.*, 1970, 27, 71—78.
4. TEWARI S. N., SHELKA S. K. — *Pharmazie*, 1977, *32*, 4, 243.
5. VOICU ANGELA, POPA I. — *Farmacia (Buc.)*, 1973, 6, 373—377.
6. WOD N., RESENMIND H., HANIF E. — *J. Chromatograph.*, 1976, 128, 231—234.

Articol intrat în redacție la 14.III.1985.

Indicele de clasificare : 615.789—099:545.844

SUMMARY

Eufemia Ştefănescu, T. Stan, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Elena Bivol, Florentina Tompa — CONTRIBUTIONS TO THE CHEMICO-TOXICOLOGIC DETERMINATION OF SOME PRODUCTS WITH A BENZODIAZEPIN NUCLEUS, NOTE I

The present study included five benzodiazepin derivatives : chlordiazeposide, diazepam, oxazepam, nitrazepam and medazepam (Rudotel). These derivatives were separated and identified by thin layer chromatography and paper electrophoresis, which furnished satisfactory data for toxicologic expert ise, especially for research on organic toxicity. Moreover, in case of intoxication with multiple drugs Rudotel was isolated by paper electrophoresis and measured densimetrically by reflexion.

РЕЗЮМЕ

Еуфемия Штефэнеску, Т. Стан, Василика Антонеску, Д. Бэлэлэу, Елена Бивол, Флорентина Томпа — ВЗНОСЫ ПРИ ХИМИКОТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ ОПРЕДЕЛЕНИИ НЕКОТОРЫХ ПРОДУКТОВ С БЕНЗОДИАЗЕПИЧНЫМ ЗАРОДЫШЕМ. ЗАМЕТКА I

Исследовались пять дериваты бензодиазепичные: клордиазепичные, Диазепам, Оксазепам, Нитразепам и Медазепам (Рудотел). Для отделения и идентификации их применялись техники кроматографии в тонком слое и электрофорезы на бумаге, которя представляет удовлетворительные данные для токсикологические экспертизые особено для исследовании органической токсичности. Также, в случае полимедикаментозной интоксикации изолировался Рудотел с помощью электрофорезы на бумаг, и дозировался денсиметрическим методом рефлексием.

Contribuţii la determinarea chimico-toxicologică a unor produşi cu nucleu benzodiazepinic

NOTA II

Eufemia Ştefănescu, T. Stan, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Elena Bivol, Florentina Tompa

Facultatea de Farmacie, Bucureşti

REZUMAT *S-au luat în studiu: clordiazepoxidul, Oxazepamul şi Nitrazepamul. În vederea instituirii unor metode spectrofotometrice s-a efectuat hidroliza acestora, iar aminele aromatice primare rezultate au fost diazotate şi apoi cuplate cu 8-hidroxichinoleină, acid cromotropic şi α-naftolul. Metodele elaborate sînt sensibile, curbele de etalonare respectă legea Lambert-Beer şi prezintă importanţă practică pentru laboratoarele de specialitate.*

— *Benzodiazepine*
— *Spectrofotometrie*
— *Toxicitatea medicamentelor*

În continuarea cercetărilor noastre, pe baza proprietăţilor fizico-chimice ale ciclului benzodiazepinic care se scindează hidrolitic, rezultînd amine aromatice primare ce pot fi diazotate şi apoi cuplate cu diferţi agenţi organici aromatici, s-au elaborat cîte două metode spectrofotometrice pentru clordiazepoxid, Oxazepam şi Nitrazepam; aceste metode nu pot fi aplicate pentru Diazepam şi medazepam (Rudotel), care au un azot metilat şi prin hidroliză trec în amine aromatice secundare.

MATERIAL ŞI METODĂ

Elaborarea metodelor. În studiu s-au luat clordiazepoxid, Oxazepam şi Nitrazepam. În vederea instituirii metodelor spetrofotometrice pentru cele trei benzodiazepine care fac obiectul acestei note, s-a efectuat hidroliza acestora, iar aminele aromatice primare rezultate au fost diazotate şi apoi cuplate cu 8-hidroxichinoleină, acid cromotropic şi α-naftol.

SOLUȚII ȘI REACTIVI

1. Soluții etalon metanolice de clordiazepoxid, Oxazepam și Nitrazepam în concentrație de 0,1%;

2. *Trasarea curbei de etalonare*. Reziduurile obținute în urma hi-
2. Acid clorhidric 0,2 N;
3. Azotit de sodiu 0,1%;
4. Sulfamat de amoniu 0,1%;
5. Acid cromotropic 1%;
6. Soluție 8-hidroxichinoleină 1%;
7. Soluție α-naftol în etanol 1%;
8. Hidroxid de sodiu 5 N.

TEHNICA METODELOR

1. *Hidroliza*. Pentru hidroliză se iau în lucru 0,1 g clordiazepoxid, Oxazepam și Nitrazepam, la care se adaugă cîte 10 ml de acid clorhidric concentrat și 10 ml apă distilată; se fierbe la reflux pe sită de azbest timp de o oră. Lichidul obținut se răcește și se alcalinizează cu hidroxid de sodiu 5 N la pH 10. Se extrage de trei ori cu cloroform. Soluțiile cloroformice se deshidratează pe sulfat de sodiu anhidru, se filtrează și se evaporă la temperatura camerei.
drolizei se dizolvă în metanol și aduc în baloane cotate la 100 ml. Din aceste soluții se introduc, într-o serie de baloane cotate a 25 sau 50 ml, cantitățile corespunzătoare din tabelele curbelor de etalonare (tabelele I, II, III și IV), la care se adaugă cîte 0,5 ml acid clorhidric 0,2 N și 0,1 ml nitrit de sodiu 0,1%. Se răcește pe baia de gheață la 0° timp de 10 min., apoi se adaugă cîte 0,1 ml soluție de sulfamat de amoniu (pentru îndepărtarea vaporilor nitroși și 0,1 ml agent de cuplare 8-hidroxichinoleină 1%, respectiv 0,1 ml acid cromotropic 1% sau 0,1 ml soluție metanolică de α-naftol 1% (pentru fiecare metodă în parte) și apoi cîte 1 ml hidroxid de sodiu 5 N. Se completează la semn cu apă. In mod asemănător se prepară un blanck.

După un repaus de 10 min., la una din probele scărilor etalon se determină curbele de absorbție care ne indică o absorbanță maximă la 520 nm pentru complexul cu 8-hidroxichinoleină, 540 nm pentru cel cu acid cromotropic (pentru 2-amino-5-clorobenzofenonă — produsul de hidroliză al clordiazepoxidului și Oxazepamului), iar pentru 2-amino-5-nitrobenzofenonă (produsul de hidroliză al Nitrazepamului), 520 nm cu acidul cromotropic și 600 nm cu α-naftol.

La absorbanțele maxime, indicate de curbele de absorbție, s-au determinat densitățile optice ale scărilor etalon, folosind aparatul Spekol (Carl Zeiss, Jena), cuvă de 1 cm.

Datele experimentale privind valoarea extincțiilor scărilor etalon și reprezentarea curbelor de etalonare sînt redate în tabelele I, II, III și IV și în figurile 1, 2, 3 și 4.

CONCLUZII

S-au luat în studiu clordiazepoxid, Oxazepam și Nitrazepam, derivați benzodiazepinici care prin hidroliză se scindează în amine aro-

Tabelul I

Nr. probei	ml. sol. etalon/ 50 ml	µg/ml	Extincţia	Obs.
1	0,020	0,4	0,150	= 520 nm
2	0,040	0,8	0,240	
3	0,060	1,2	0,390	
4	0,080	1,6	0,480	
5	0,100	2,0	0,630	

Tabelul II

Nr. probei	ml. sol. etalon/25 ml	µg/ml	Extincţia	Obs.
1	0,020	0,8	0,08	= 540 nm
2	0,040	1,6	0,16	
3	0,060	2,4	0,24	
4	0,080	3,2	0,33	
5	0,100	4,0	0,45	

Tabelul III

Nr. probei	ml. sol. etalon/ 50 ml	µg/ml	Extincţia	Obs.
1	0,020	0,4	0,095	= 520 nm
2	0,040	0,8	0,160	
3	0,060	1,2	0,29	
4	0,080	1,6	0,38	
5	0,100	2,0	0,47	

Tabelul IV

Nr. probei	ml. sol. etalon/ 25 ml	µg/ml	Extincţia	Obs.
1	0,02	0,8	0, 07	= 600 nm
2	0,04	1,6	0,14	
3	0,06	2,4	0,22	
1	0,08	3,2	0,28	
5	0,10	4	0,35	

matice primare. Aminele primare rezultate au fost diazotate şi apoi cuplate cu 8-hidroxichinoleină, acid cromotropic şi α-naftol, rezultînd complecşi coloraţi care s-au determinat spectrofotometric.

Metodele elaborate sînt sensibile şi prezintă importanţă practică în vederea determinării spectrofotometrice a produşilor studiaţi.

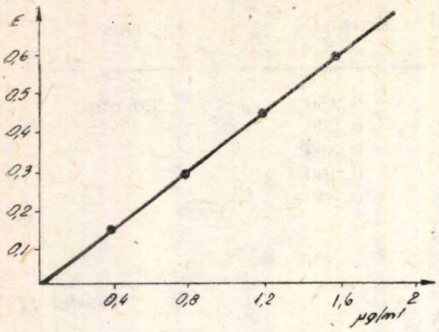


Fig. 1. — Curba de etalonare a produsului de cuplare a 2-amino-5-clorobenzofenoli cu 8-hidroxichinoleină.

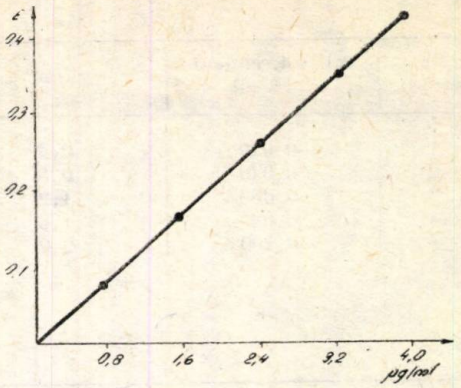


Fig. 2. — Curba de etalonare a produsului de cuplare a 2-amino-5-clorobenzofenonei cu acidul cromotropic.

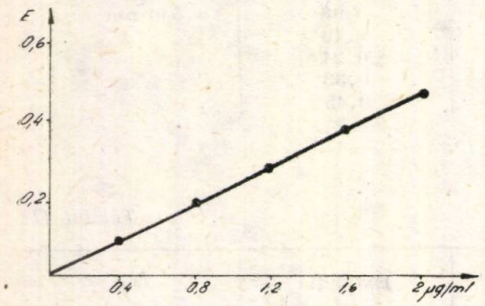


Fig. 3. — Curba de etalonare a produsului de cuplare a 2-amino-5-nitrobenzofenonei cu acidul cromotropic.

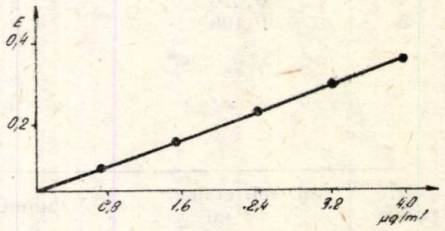


Fig. 4. — Curbă de etalonare a produsului de cuplare a amino-5-nitrobenzofenonei cu α-naftolul.

BIBLIOGRAFIE

1. LAPARQUE P., POUT P., MEUNIER J. — *Ann. pharm. franç.*, 1970, 28, 5, 343.
2. MARKKU L., FLOYD D. — *Acta pharmacol. toxicol.*, 1977, 41, 458.
3. PELZER A. şi colab. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1969, 13, 609.
4. ROUDALL L. O., SCHALEK W. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1975, 129, 2.
5. SELLMAN R. şi colab. — *Acta pharmacol. toxicol.*, 1975, 37, 242.
6. DE SILVA J.A.F., PUGLISI C. V. — *Anal. chem.*, 1970, 42, 1 725.
7. VAN DER KLEIJN E. şi colab. — *Acta pharmacol. Toxicol.*, 1971, 29, 109.

Articol intrat în redacţie la 14.III.1985.

Indicele de clasificare : 615.789:535.243

SUMMARY

Eufemia Ştefănescu, T. Stan, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Elena Bivol, Florentina Tompa — CONTRIBUTIONS TO THE CHEMICO-TOXICOLOGIC DETERMINATION OF SOME PRODUCTS WITH A BENZODIAZEPIN NUCLEUS. NOTE II

A study was carried out on chlordiazepoxide, Oxazepam and Nitrozepam which were hydrolyzed for instituting a spectrophotometric method. The resulting primary aromatic amines were denitrated and then coupled with 8-hydroxyquinoline, chromotropic acid and alpha naphthol. The methods elaborated are sensitive, the standardizing curves in compliance with the Lambert-Beer law and are of practical importance for speciality laboratories.

Cercetări în clasa acizilor fosfonici

IV. Sinteza unor noi esteri fosfonici mono- și dietilici, obținuți de la benzaldehidă, o- și p-hidroxibenzaldehidă, p-nitrobenzaldehidă, p-dimetilaminobenzaldehidă și o-clorbenzaldehidă

Gh. Zuchi, Zina Vlad, Alexandrina Tudose

Facultatea de Farmacie, București

REZUMAT *Autorii sintetizează 17 noi esteri fosfonici, mono- și dietilici, pornind de la benzaldehidă, o- și p-hidroxibenzaldehidă, o-clorbenzaldehidă, p-nitrobenzaldehidă și p-dimetilaminobenzaldehidă care au fost condensate cu următoarele amine alifatice: n- și izopropilamina, n- și izobutilamina și anilina. Bazele Schiff obținute au fost tratate în continuare cu fosfitul de dietil (mol la mol), timp de 30—80 ore, la reflux pe baia de apă. Pentru confirmarea structurii, s-au efectuat analizele cantitative de azot și fosfor, care au corespuns datelor din literatură. Totodată, s-au făcut studii spectrale în IR, RMN și UV, care vor fi publicate ulterior.*

Esteri
Acizi fosfonici

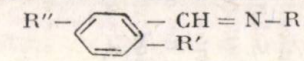
Compușii organici ai fosforului cunosc în ultimii ani o dezvoltare considerabilă, întrucît prezintă o importanță deosebită atît sub aspect farmacodinamic, cît și analitic.

Literatura de specialitate menționează multiple utilizări ale acestora (1), unele de dată recentă, cum ar fi: anticolinesterazici (2, 3), inhibitori asupra creșterii în lungime și diviziunii mitotice, producînd modificări cariokinetice la nivelul filmului mitotic de tip cromatoclazic, alterarea materialului cromatic exprimată prin fragmentări și aglutinări de cromozomi în toate fazele (cromozomi retardanți, punți anafazice și telofazice) (4).

Capacitatea acestor compuși de a interacționa cu alte sisteme enzimatice (aliesteraze) a deschis o nouă cale de cercetare în direcția găsirii altor substanțe antituberculoase și anticanceroase. În urma acestor investigații, s-a ajuns la concluzia că unele pesticide au o acțiune directă de inhibare a funcției leucocitare la oameni (5).

Tabelul I

Bazele schiff folosite ca intermediare



Nr. crt.	R	R′	R″	Formula moleculară	G.M.	P.f. / pres.	Pt.. / Solv.	Rdt. %	Denumirea
1	$-CH\langle^{CH_3}_{CH_3}$	OH	H	$C_{10}NH_{13}NO$	163,20	142—4° / 27 mm		64	Saliciliden-izopropilamină (Salicilaldehid-izopropilimină)
2	$-CH_2CH_2CH_3$	H	OH	$C_{10}H_{13}NO$	163,20		113° / Toluen	50	4-Hidroxibenziliden-*n*-propilamină 4-Hidroxibenzaldehid-*n*-propilimină
3	$-CH\langle^{CH_3}_{CH_3}$	H	OH	$C_{10}H_{13}NO$	163,20		160° / Toluen	62	4-Hidroxibenziliden-izopropilamină 4-Hidroxibenzaldehid-izo-propilimină
4	$-CH_2CH_2CH_2\ CH_3$	H	OH	$C_{11}H_{15}NO$	177,23		85° / Toluen	98	4-Hidroxibenziliden-n-butilamină 4-Hidroxibenzaldehid-*n*-butilimină
5	$-CH_2CH(CH_3)CH_3$	H	OH	$C_{11}H_{15}NO$	177,23		122° / Toluen	78	4-Hidroxibenziliden-izobutilamină 4-Hidroxibenzaldehid-izobutilimină
6	$-CH_2CH_2CH_3$	Cl	H	$C_{10}H_{12}NCl$	181,66	107—9° / 28 mm		90	2-Clorbenziliden-*n*-propilamină 2-Clorbenzaldehid-*n*-propilimină
7	$-CH\langle^{CH_3}_{CH_3}$	Cl	H	$C_{10}H_{12}NCl$	181,66	112—4° / 38 mm		95	2-Clorbenziliden-izo-propilamină 2-Clorbenzaldehid-izo-propilimină
8	$-CH_2CH_2CH_2CH_3$	Cl	H	$C_{11}H_{14}NCl$	195,68	138—40° / 17 mm		72	2-Clorbenziliden-*n*-butilamină 2-Clorbenzaldehid-*n*-butilimină

9	$-CH_2CH(CH_3)_2$	Cl	H	$C_{11}H_{14}NCl$	195,68	128—30° / 25 mm		92	2-Clorbenziliden-izo-butilamină 2-Clorbenzaldehid-izo-butilimină
10	$-CH_2CH_2-OH$	H	H	$C_9H_{11}NO$	149,10	140° / 33 mm		50	Benziliden-β-hidroxietilamină Benzaldehid-β-hidroxietilamină
11	CH_2-OH	OH	H	$C_9H_{11}NO_2$	165,19	173° / 52 mm		51	Saliciliden-β-hidroxietilamină Salicilaldehid-β-hidroxietilimină
12	$-CH_2CH_2-OH$	H	$-N(CH_3)_2$	$C_{11}H_{16}N_2O$	182,76		101° / CH_3OH	79	4-Dimetilaminobenziliden-β-hidroxi-etilamină 4-Dimetilaminobenzaldehid-β-hidroxi-etilimină
13	$-CH_2CH_2CH_3$	H	$-NO_2$	$C_{10}H_{12}N_2O_2$	177,99		45—6° / CH_3OH	52	4-Nitrobenziliden-*n*-propilamin ă 4-Nitrobenzaldehid-*n*-propilimină
14	$-CH(CH_3)_2$	H	$-NO_2$	$C_{10}H_{12}N_2O_2$	177,99		47° / CH_3OH	52	4-Nitrobenziliden-izopropilamină 4-Nitrobenzaldehid-izopropilimină
15	$-CH_2CH_2CH_2CH_3$	H	$-NO_2$	$C_{11}H_{14}N_2O_2$	236,20	158—60° / 20 mm		50	4-Nitrobenziliden-*n*-butil-amină 4-Nitrobenzaldehid-*n*-butilimină
16	$-CH_2CH(CH_3)_2$	H	$-NO_2$	$C_{11}H_{14}N_2O_2$	236,20	160° / 20 mm	*A*	51	4-Nitrobenziliden-izo-butilamină 4-Nitrobenzaldehid-izo-butilimină
17	$-C_6H_5$	H	H	$C_{13}H_{11}N$	181,12	170° / 12 mm	49°	85	Benziliden-anilina

Au fost sintetizați unii derivați fosfonici cu acțiune antimicrobiană, folosiți pentru îngrijirea cavității orale, care au capacitatea de a inhiba formarea plăcii dentare fără colorarea dentiției (6), iar alți acizi aminofosfonici sînt folosiți ca inhibitori competitivi ai enzimelor din organismele unor bacterii *(Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus faecalis, Streptococcus aureus)*, acțiune ca poate fi comparată cu cea a D-cicloserinei (7).

Sub forma de esteri ai acizilor fosfinici și fosfonici, sînt utilizați ca antiagreganți plachetari în procesul de prevenire a formării trombilor (8).

O importanță deosebită o au compușii macromoleculari ai fosforului ca rășini schimbătoare de ioni, în special schimbătoare de cationiți pe bază de acizi fosfonici (9), în timp ce în industria textilă se folosesc ca agenți ignifugi (10).

Prin structura lor moleculară, în care se găsesc atît grupări funcțional-analitice (fosfonică, hidroxil-fenolică), cît și analitic-active (-NH-), acești compuși organo-fosfonici pot complexa diferiți ioni bi- sau trivalenți cum ar fi : Cu^{2+}, Fe^{3+}, UO_2^{2+}, Ni^{2+}, Zn^{2+}, Co^{2+}, Ag^{+} (11—27), sau pot forma derivați azoici cu diferite amine (28—30), printre care și cu unele sulfamide care au fost dozate spectrofotometric (31, 32).

În prezenta lucrare, autorii sintetizează o serie de noi esteri fosfonici, mono- și dietilici, pornind de la benzaldehidă, o- și p-hidroxibenzaldehidă, o-clorbenzaldehidă, p-nitrobenzaldehidă și p-dimetilaminobenzaldehidă, care au fost condensate cu următoarele amine alifatice : n- și izopropilamina, n- și izobutilamina și anilina. Bazele Schiff obținute au fost tratate în continuare cu fosfitul de dietil (mol la mol) și derivații fosfonici finali au fost recristalizați din solvenți organici (33—40).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

A) *Sinteza bazelor Schiff.* Pentru sinteza azometinelor, s-a folosit următoarea tehnică de lucru : se refluxează pe baia de apă, timp de 30 minute, 0,05 moli aldehidă cu 0,05 moli amină aromatică, ambele dizolvate în 25 ml metanol. Produșii rezultați se recristalizează din toluen sau metanol (dacă sînt substanțe solide), sau se distilează în vid (dacă sînt lichide). Rezultatele obținute sînt menționate în tabelul I, majoritatea bazelor Schiff nefiind citate în literatura consultată.

B) *Sinteza esterilor fosfonici* s-a grupat în 5 categorii :

I) *Compușii derivați de la o- și p-hidroxibenzaldehidă :* 8 g salicilidenizopropilamină cu 6,5 g fosfit de dietil, se refluxează pe baia de apă, timp de 70 de ore. După filtrare, precipitatul se recristalizează din metanol, obținîndu-se un produs alb, cristalizat, solubil în metanol, greu solubil în apă. Pentru ceilalți derivați, bazele Schiff s-au refluxat pe baia de apă cu fosfitul de dietil, timp de 80 de ore ; după separare, se recristalizează din etanol (compuși 2 și 3) sau dintr-un amestec de acetonă și etanol (1:1) (compușii 4, 5).

II) *Compușii derivați de la o-clorbenzaldehida (compușii 6—9)*

Cantitatea de 8,5 g o-clorbenziliden-n-propilamină se condensează cu 6,4 g fosfit de dietil, pe baia de apă la reflux, timp de 112 ore. Masa de reacție se tratează cu 25 ml etanol absolut și, după concentrare la

vid, precipită esterul fosfonic sub formă de cristale albe, solubile în apă, alcool, $CHCl_3$, benzen, insolubile în acetonă. Se recristalizează dintr-un amestec de etanol-acetonă 1:10, rezultînd 7 g (Rdt=54%), produs alb, microcristalin, cu p.t=224°. Pentru ceilalți compuși se utilizează aceeași tehnică, timpul de încălzire fiind de 25,105 și 110 ore; recristalizările s-au efectuat din etanol absolut (compusul 7), amestec metanol și apă 1:20 (compusul 8) și din amestec etanol acetonă 1:10 (compusul 9).

III) *Compușii 10—12*

Peste 7 g benziliden-β-hidroxietilamină se adaugă 6,45 g fosfit de dietil și se încălzește la reflux pe baia de apă, timp de 70 ore, după care se filtrează prima porțiune de precipitat. Se continuă încălzirea încă 50 ore, se filtrează și precipitatele reunite se dizolvă într-o cantitate minimă de apă, la cald. Soluția fierbinte se filtrează și precipitarea esterului se face cu acetonă 30 de părți. Se obțin 3 g (Rdt. 41%) produs alb, cristalin, solubil la cald în apă, insolubil în acetonă, greu solubil în DMSO.

Următorii doi esteri s-au obținut folosindu-se aceeași tehnică, timpul de încălzire fiind de 36 ore (compusul 11) și, respectiv, 32 ore (compusul 12), recristalizările fiind făcute din același amestec de apă-acetonă (1:30).

IV) *Compușii derivați de la p-nitrobenzaldehidă (compușii 13—16)*

Cantitatea de 5 g p-nitrobenziliden-n-propilamină se refluxează, pe baia de apă, timp de 50 ore, cu 3,5 g fosfit de dietil. Precipitatul obținut se recristalizează din metanol absolut, rezultînd 1,5 g (Rdt = 18%) produs cristalin, galben-cărămiziu, solubil în solvenți organici, insolubil în apă. Recristalizarea se poate face și dintr-un amestec de metanol-apă (1:4), în timp sau din dioxan.

În același mod s-a procedat și cu compușii 14—16, timpul de încălzire fiind de 50 ore și solventul de recristalizare, dioxan.

Derivatul 17 a fost sintetizat prin refluxarea pe baia de apă a 13 g imină cu 10 g fosfit de dietil. După 50 de ore, se filtrează precipitatul și se recristalizează din acetonă, obținîndu-se 14 g (Rdt. = 67%).

Asupra noilor compuși s-au efectuat analizele cantitative de azot și fosfor, care s-au încadrat în limitele admise (tabelul II).

Pentru verificarea structurii moleculare s-au făcut și studii spectrale în IR, RMN și UV, care vor constitui obiectul unor lucrări ulterioare.

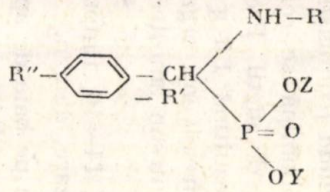
CONCLUZII

S-au sintetizat 34 compuși, dintre care 16 compuși finali, necitați în literatura de specialitate consultată, din seria esterilor fosfonici mono- sau dietilici.

Pentru confirmarea structurii, s-au efectuat analizele cantitative de azot și fosfor și studii spectrale în IR, RMN și UV, care au confirmat formula moleculară propusă de autori.

Tabelul 11

Esterii fosfonici finali



Nr. crt.	R	R′	R″	Z	Y	Formula moleculară	G.M.	P.t.	Rd	N% c/g	P% c/g	Denumirea
1	$-CH\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}$	OH	H	H	C_2H_5	$C_{12}H_{20}NO_4P$	273,26	175—7°	90	5,13 5,40		Esterul monoetilic al acidului α-izopropilamino-*o*-hidroxibenzilfosfonic
2	$-CH_2CH_2CH_3$	H	OH	H	C_2H_5	$C_{12}H_{20}NO_4P$	273,26	255—7°	89	5,13 5,06	11,30 11,0	Esterul monoetilic al acidului α-*n*-propilamino-*p*-hidroxibenzilfosfonic
3	$-CH\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}$	H	OH	H	C_2H_5	$C_{12}H_{20}NO_4P$	273,26	273—4°	24	5,13 5,04		Esterul monocetilic al acidului α-izopropilamino-*p*-hidroxibenzilfosfonic
4	$-CH_2CH_2CH_2CH_3$	H	OH	H	C_2H_5	$C_{13}H_{22}NO_4P$	287,29	278°	20	4,88 5,00	10,70 10,90	Esterul monoetilic al acidului α-*n*-butilamino-*p*-hidroxibenzilfosfonic
5	$-CH_2CH\begin{matrix}-CH_3\\CH_3\end{matrix}$	H	OH	H	C_2H_5	$C_{13}H_{22}NO_4P$	287,29	270°	54	4,88 5,13		Esterul monoetilic al acidului α-izobutilamino-*p*-hidroxibenzilfosfonic
6	$-CH_2CH_2CH_3$	Cl	H	H	C_2H_5	$C_{12}H_{19}NO_3ClP$	291,71	224°	54	4,79 4,86	10,61 10,59	Esterul monoetilic al acidului α-*n*-propilamino-*o*-clorbenzilfosfonic

7	$-CH(CH_3)_2$	Cl	H	C_2H_5	C_2H_5	$C_{14}H_{23}NO_3ClP$	319,76	87°	66	4,37 4,53	9,37 9,00	Esterul dietilic al acidului α-izopropilamino-*o*-clorbenzilfosfonic
8	$-CH_2CH_2CH_2CH_3$	Cl	H	H	C_2H_5	$C_{13}H_{21}NO_3ClP$	305,74	227°	20	4,57 4,68		Esterul monoetilic al acidului α-*n*- butilamino-*o*-clorbenzilfosfonic
9	$-CH_2CH(CH_3)_2$	Cl	H	H	C_2H_5	$C_{13}H_{21}NO_3ClP$	307,74	225°	10	4,57 4,70		Esterul monoetilic al acidului α-izobutilamino-*o*-clorbenzilfosfonic
10	$-CH_2CH_2OH$	H	H	H	C_2H_5	$C_{11}H_{18}NO_3P$	259,22	300° desc.	41	5,40 5,70	11,20 11,80	Esterul monoetilic al acidului α-*N*- (2-hidroxietilamino)-benzilfosfonic
11	$-CH_2CH_2OH$	OH	H	H	C_2H_5	$C_{11}H_{18}NO_4P$	275,22	282°	87	5,00 5,30		Esterul monoetilic al acidului α-*N*-(2-hidroxietilamino)-*o*-hidroxibenzilfosfonic
12	$-CH_2CH_2OH$	H	$N(CH_3)_2$	H	C_2H_5	$C_{13}H_{23}N_2O_3P$	302,30	232° desc.	27	9,20 9,60		Esterul monoetilic al acidului α-*N*-(-hidroxietilamino-didimetilanino-benzilfosfonic
13	$-CH_2CH_2CH_3$	H	$-NO_2$	C_2H_5	C_2H_5	$C_{14}H_{23}N_2O_5P$	301,97	173—5°	18	8,49 7,72		Esterul dietilic al acidului α-4-propilamino-4-nitrobenzilfosfonic
14	$-CH(CH_3)_2$	H	NO_2	C_2H_5	C_2H_5	$C_{14}H_{23}N_2O_5P$	301,97	110°	15	8,49 7,79		Esterul dietilic al acidului α-izopropilamino-4-nitrobenzilfosfonic
15	$-CH_2CH_2CH_2CH_3$	H	NO_2	C_2H_5	C_2H_5	$C_{15}H_{25}N_2O_5P$	344,3	280°	11	8,86 8,74		Esterul dietilic al acidului α-*n*-butilamino-4-nitrobenzilfosfonic
16	$-CH_2CH(CH_3)_2$	H	NO_2	C_2H_2	C_2H_5	$C_{15}H_{25}N_2O_5P$	344,3	285°	17	8,86 8,60		Esterul dietilic al acidului α-izobutilamino-4-nitrobenzilfosfonic
17	$-C_6H_5$	H	H	C_2H_5	C_2H_5	$C_{17}H_{22}NO_3P$	319,33	91°	61	4,38 3,98		Esterul dietilic al acidului α-fenilaminobenzilfosfonic

BIBLIOGRAFIE

1. PURDELA D., VÎLCEANU R. — Chimia compuşilor organici ai fosforului şi ai acizilor lui, Edit. Academiei R. S. România, Bucureşti, 1965, p. 9—21 ; 437—444.
2. CRISTEA E., MURGU L., CRISTEA A., ZUCHI GH. — *Farmacia (Buc.)*, 1977, XXV, 4, 221.
3. THOMAS D. — *Ciba Found. Group.*, 1978, 57, 135 ; *Chem. Abstr.*, 1978, 89, 174 883.
4. IONICĂ A., ALEXANDRU M., ZUCHI GH., NEDELCU M. — *Farmacia (Buc.)*, 1981, XXIX, 4, 197.
5. LEE TEE-PING, MOSCATI R., PARK B. H. — *Res. Commun. Chem. Pohd. Pharmacol.*, 1979, *23*, 3, 597 ; *Chem. Abstr.*, 1980, 91, 148, 567.
6. GAFFAR ABDUL, NILES, HOLLANDRA P. — Brevet Germ ; nr. 2, 736 155 (Cl. AGIK7/22) ; 23 feb. 1978 ; US. appl. 714, 16 aug. 1976 ; *Chem. Abstr.*, 1978, 89, 30 764.
7. LACOSTE ANNE-MARIE, PAULSEN M., CASSAIGNE A., NEUZIL E. — *Curr. microbiol.*, 1979, 2, 113.
8. NELSON E. — *Brevet S.U.A.* nr. 4, 148 879 ; *Chem. Abstr.* 1979, 91, 9 504.
9. MAKAROVA S. B., PAKHOMOVA A. M., SHABANOVA N. V., ESINA G. N., ZAHADONOV B. V., C.A. 1978, 89, 11 225.
10. VILCEANU R., SUHĂTEANU T., ILIE R. — Brevet România (nr. 60 419) (Cl. Co7F9/42) ; *Chem. Abstr.*, 1978, 89, 112 225.
11. KARAYANIS M. M., OWENS C. şi colab. — *J. inorg. nucl. Chem.*, 1969, 31, 2 059.
12. GIRON-FOREST D. — Teză de doctorat, Lyon, 1972.
13. MORAIT GH., ZUCHI GH. — *Rev. Chim.*, 1976, *27*, 3, 233.
14. ZUCHI GH., MORAIT GH. — *Rev. Chim.*, 1976, *27*, 5, 441.
15. ZUCHI GH., MORAIT GH. — *Farmacia (Buc.)*, 1977, XXV, 1, 37.
16. ZUCHI GH., MOSANG C. — *Rev. Chim.*, 1978, *29*, 3, 261.
17. ZUCHI GH. — *Rev. Chim.*, 1978, *29*, 4, 346.
18. ZUCHI GH., OPRESCU C. — *Rev. Chim.*, 1978, *29*, 6, 574.
19. ZUCHI GH., MORAIT GH. — *Rev. Chim.*, 1978, *29*, *10*, 974.
20. DYATLOVA N. M. — *Org. Reag. Anal. Khim. Tezisy Dokl. Vees. Konf.*, 1976, *2*, 126, *Chem. Abstr.*, 1978, *88*, 66 450.
21. MARKHAEVA V. P., BARCHAN G. P. — *Izv. Sev-Kavk. Nauchn*, Tsentravyssh, SKH, *Estestv. Nauki*, 1979, 7, 46—50 ; *Chem. Abstr.*, 1979, 91, 211, 502.
22. ZUCHI GH. — *Rev. Chim.*, 1979, *30*, 1, 79.
23. ZUCHI GH. — *Rev. Chim.*, 1979, *24*, 3, 497.
24. ZUCHI GH. — *Rev. Chim.*, 1979, *30*, 9, 924.
25. ZUCHI GH. — *Rev. Chim.*, 1980, *31*, 1, 77.
26. ZUCHI GH. — *Rev. Chim.*, 1980, *31*, 3, 301.
27. ZUCHI GH. — *Farmacia (Buc.)*, 1982.
28. ZUCHI GH., ZOTTA V., NEACŞU M. — *Farmacia (Buc.)*, 1980, XXVIII, 1, 37.
29. ZUCHI GH., ZOTTA V., JELESCU D. — *Farmacia (Buc.)*,
30. ZUCHI GH., ZOTTA V., GARAN Ba. — *Farmacia (Buc.)*,
31. MORAIT GH., CREANGĂ S., ZUCHI GH. — *Farmacia (Buc.)*, 1980, XXVIII, 2, 65.
32. CREANGĂ S., ZUCHI GH., MORAIT GH. — *Farmacia (Buc.)*, 1980, XXVIII, 2, 85.
33. PUDOVNIK A. N. — *Dokl. Akad. Nauk (SSSR)*, 1952, *83*, 1, 865.
34. PUDOVNIK A. N., KORCEAMINA M. V. — *Izvest. Akad. Nauk. (SSSR), Otdel. Khim. Nauk.*, 1952, 5, 940.
35. HORIUCHI K., OKAMOTO J., SAKURAI H. — *Kogyo Nagaku Zashi*, 1966, *71*, 4, 608 ; *Chem. Abstr.*, 1966, 69, 106 617.
36. TYCA R. — *Tetrah. Lett*, 1970, 97, 677.
37. GIRON-FOREST D., THOMAS G. — *Bull. Soc. Chim. franç.*, 1972, 296.
38. ZUCHI GH., MAVRODIN AL. — *Rev. Chim.*, 1975, *26*, 12, 968.
39. LUKOS J., TYKA R. — *Synthesis*, 1977, 4, 239.
40. LUKOS J., TYCA R. — *Polish. J. Chem.*, 1978, *52*, 2, 321.

Articol intrat în redacţie la 6.IV.1984

Indicele de clasificare : 615.778.29

Sumarul pe probleme al revistei „Farmacia“ pe anul 1985

Pag

Tehnica farmaceutică

R. D. Pop, S. E. Leucuța, E. Cardan — Farmacocinetica metronidazolului administrat intravenos în doză unică și doze repetate la subiecți umani 1

S. E. Leucuța, R. D. Pop, E. Cardan — Disponibilitatea metronidazolului administrat pe cale rectală la subiecți umani 7

Gh. Suciu, Viorica Filipaș, Maria Aldea, Aurelia Rub-Saidac — Unguente protectoare și igieno-cosmetice împotriva unor noxe din stațiile de „service auto“ 85

S. E. Leucuța, R. D. Pop — Influența unor factori de formulare asupra vitezei de dizolvare *in vitro* a metronidazolului din comprimate . . . 81

F. Fabian, Maria Polinicencu — Studiu privind conținutul de hidrocarburi policiclice aromatice al unor substanțe medicamentoase și al unor preparate magistrale 117

Aneta Verbuță, I. Mîndreci, Irina Capșa, P. Gherasim, Judith Iancu — Cercetări în vederea introducerii sulfului muiabil în tehnica farmaceutică (I). 123

Petra Ban, Teodora Stanciu — Contribuții la studiul purității acetatului de prednisolon prin cromatografia în strat subțire 135

Adriana Popovici, I. Mathé, Maria Toth — Studiul interacțiunii dintre unele vitamine hidrosolubile prin metoda gel-cromatografiei . . . 141

Iuliana Popovici, Eliza Gafițanu, Rodica Cuciureanu, V. Dorneanu, Ortansa Năstasă, Adriana Egher, Elena Acostioaie — Dozarea spectrofotometrică a sulfatului de neomicină din forme farmaceutice . . . . . .

Științe biologice

Lucia Murgu, D. Dobrescu, V. Stoicescu, St. Cilianu, Gabriela Funieru — Studiul farmacologic al unor structuri noi derivați de oxi-bis-benzen. Acțiunea anticonvulsivantă (Nota II). 27

Denisa Mihele, St. Tămășdan, V. Mihele — Studii privind aplicarea R.M.N. în impulsuri pentru determinarea gradului de alterare, al unor medicamente 31

Gh. Nuță — Implicațiile biochimice actuale ale vitaminei A 65

T. Stan, L. Armășescu, Eufemia Ștefănescu, D. Bălălău, Mariana Van — Contribuții la determinarea spectrofotometrică a hidrogenului din aer 95

I. Mathé, V. Bota, Iulia Kovacs, Alexandrina Oșan, Sara Adam — Cercetarea ureei serice la cobai tratați cu fenilbutazona Fe^{2+} și Mg^{2+} . . 177

D. Dobrescu, Aurelia Cristea, Marlen Sușanu — Cercetări farmacodinamice experimentale asupra plantei *Linaria vulgaris*, utilizată în medicina populară pentru tratamentul eczemelor 215

P. Petcu, E. Bordaș, Ecaterina Andronescu, A. Zeic — Acțiunea medicamentului Tonobil în hepatoza toxică indusă cu tetraclorura de carbon la șobolani albi 221

Ilona Kiss, Agnes Blazsek-Bodó, Annamaria Zalahan, Júdit Józsa — Evaluarea calitativă și cantitativă a metabolizării Medazepamului . . . 227

Eufemia Ștefănescu, T. Stan, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Elena Bivol, Florentina Tompa — Contribuții la determinarea clinico-toxicologică a unor produși cu nucleu benzodiazepinic (Nota I) 233

Eufemia Ștefănescu, T. Stan, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Elena Bivol, Florentina Tompa — Contribuții la determinarea clinico-toxicologică a unor produși cu nucleu benzodiazepinic (Nota II) 241

Pag

Chimie

Agnes Blazek-Bodó, Ilona Kiss, Judit Józsa — Studiul formării sărurilor lipofile ale derivaților benzodiazepinici cu coloranți azoici și utilizarea acestora în scopul microdozării medazepamului 15

Veronica Nacea, Ana Petrescu — Cercetări spectrofotometrice asupra sistemului cobalt (II)-hidroxizină 41

Veronica Nacea — Comportarea termică a unor compuși de coordinație ai hidroxizinei 87

Gh. Zuchi — Determinarea spectrofotometrică a ionului ClO_4^- cu esterul monoetilic al acidului α-etilamino-0-hidroxibenzilfosfonic 47

Agnes Blazsek-Bodó, Ileana Șeitan, Judit Iozsa, Ilona Kiss — Titrarea potențiometrică a substanțelor medicamentoase în mediu neapos folosind electrod pretratat de platină 75

Cr. Simionescu, M. I. Popa, A. Verbuță, S. Dumitriu, I. Cojocaru, A. Hrișcu — Polimeri bioactivi XXXII. Cercetări în vederea realizării unui unguent oftalmic cu produsul cloramfenicol- Biozan R 153

Cr. Simionescu, M. I. Popa, S. Dumitriu, A. Verbuță, A. Hrișcu — Polimeri bioactivi XXXI. Cercetări privind sinteza și evaluarea unor indici de calitate a cloramfenicolului imobilizat pe Bazon R. 147

Al. Missir, Jeana Soare, Ileana Chiriță, Ecat. Casimato — Cercetări în seria acizilor alcoxibenzoici. Nota X. Tioureide ale acidului 2,6-dimetoxibenzoici 171

Elena Lehene, Al. Mavrodin — Contribuții la studiul sulfonelor. Nota II Sinteza unor noi acil-hidrazone 187

D. Oțeleanu, Gh. Zuchi, Maria Agnes Dimitriu — Sinteza unor azometine : meta-hidroxibenziliden-2-imino-5-R-mercapto-1,3,4 tiadiazoli 193

Gh. Morait, E. Eliopoulos — Contribuții la dozarea doxiciclinei (vibramicinei). I. Studiul chimic și fizico-chimic al complecșilor formați cu heteropoliacizii și tetrafenilboratul de sodiu 203

Gh. Zuchi, Zîna Vlad, Alexandrina Tudose — Cercetări în clasa acizilor fosfonici. IV. Sinteza unor noi esteri fosfonici mono- și dietilici obținuți de la benzaldehidă, 0- și p-hidroxibenzaldehidă, p-nitrobenzaldehidă, p-dimetilaminobenzaldehidă și 0-clorbenzaldehidă 251

Botanică

Lucreția Guți — Conținutul în acid ascorbic la plantele din trunchiul Melophyta. Nota II 23

V. Lambrino, Gr. Dumitru, Rodica Păun — Studiul radioactivității naturale a speciei *Atropa belladonna* L. dezvoltată în diverse regiuni și controlul principiilor sale active 35

Lucreția Istrătescu-Guți — Conținutul în acid ascorbic la plantele Melophyta. Nota III. Conținutul în acid ascorbic al unor plante din ordinele Myrtales, Anacordiales, Rhamnales și Celestrales 107

Lucreția Istrătescu-Guți — Conținutul în acid ascorbic la plantele din trunchiul Melophyta. Nota IV. Conținutul în acid ascorbic la unele plante din ordinele Umbellales, Rubrales, Fagales, Solicoles, Junglandales, Ligustrales și Contortae 103

Lucreția Istrătescu-Guți — Conținutul în acid ascorbic la plantele din trunchiul Melophyta. Nota V. Conținutul în acid ascorbic la unele plante din ordinul Tubiflorae 113

Em. Grigorescu, Ursula Stănescu, Iuliana Popovici — Aspecte legate de determinarea randamentului de extracție pentru obținerea unui extract fluid de Crataegus 129

Tămaș — Cercetări asupra flavonelor din florile de *Prunus spinosa L* 181

Indexul autorilor pe anul 1985

A

Adam Sara p. 177
Armăşescu L. p. 95
Andronescu Ecat. p. 221
Antonescu Vasilica p. 233, 241

B

Ban Petra p. 135
Bălălău D. p. 95, 233, 241
Bivol Elena p. 233, 241
Blazek-Bodó Agnes p. 15, 75, 227
Bordaş E. p. 221
Bota V. p. 177

C

Cardan E. p. 1, 7
Casimato Ecat. p. 171
Caşcaval Al.
Chiriţă Ileana p. 171
Cilianu St. p. 27
Cojocaru I. p. 153
Copşa Irina p. 123
Cristea Aurelia p. 215

D

Dimitriu Maria Agnes p. 193
Dobrescu D. p. 27, 215
Dumitriu S. p. 147, 153
Dumitru Gr. p. 35

E

Eliopoulos E. p. 203

F

Fábián F. p. 117
Filipaş Viorica p. 85
Funieru Gabriela p. 27

G

Gherasim P. p. 123
Grigorescu Em. p. 129
Guţi-Istrătescu Lucreţia p. 23, 103, 107, 113

H

Hrişcu A. p. 147, 153

I

Iancu Judith p. 123

J

Jozsa Judith p. 15, 75, 227

K

Kiss Ilona p. 15, 75, 227
Kovacs Iulia p. 177

L

Lambrino V. p. 35
Lehene El. p. 187
Leucuţa S. E. p. 1, 7, 81

M

Mathé I. p. 141, 177
Mavrodin Al. p. 187
Mihele Denisa p. 31
Mihele V. p. 31
Missir Al. p. 171
Mîndreci I. p. 123
Morait Gh. p. 203
Murgu Lucia p. 27

N

Nacea Veronica p. 41, 87
Nuţă Gh. p. 69

O

Oşan Alexandrina p. 177
Oţeleanu D. p. 193

P

Păun Rodica p. 35
Petcu P. p. 221
Petrescu Ana p. 41
Polinicencu Maria p. 117
Pop R. D. p. 1, 7, 81
Popa M. I. p. 147, 153
Popovici Adriana p. 141
Popovici Iuliana p. 123, 161

R

Rub-Saidac Aurelia

S

Simionescu Cr. p. 147, 153
Soare Jeana p. 171

Stan T. p. 95, 233, 241
Stanciu Teodora p. 135
Stănescu Ursula p. 123
Suciu Gh. p. 85
Susanu Marilena p. 215

Ş

Şeitan Ileana p. 75
Ştefănescu Eufemia p. 95, 233, 241

T

Tămaş M. p. 181
Tămăşdan Şt. p. 31
Tibori G. p. 141
Tompa Florentina p. 233, 241
Tudose Alexandrina p. 251

V

Van Mariana p. 95
Vlad Zîna p. 251
Verbuţă Aneta p. 123, 147, 153

Z

Zeic A. p. 221
Zuchi Gh. p. 47, 193, 251

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Д. Оцеляну, Г. Зуки, Мария Агнес Димитриу — Синтез некоторых азометин: мета-гидроксибензилидена-2-имино-5-R-меркапто-1,3,4-тиадиазоли . . . 193

Г. Мораит, Е. Елиопулос — Вклады при дозировке доксициклины (вибрамицины). 1 химическое и физико-химическое исследование соединений образованных с гетерополикислотами и тетрафенилборатом натрия 203

Д. Добреску, Аурелия Кристя, Марлен Сушану — Опытные фармакодинамические исследования растения *Линариа вулгарис* применяемое в народной медицины для лечения экзем 215

П. Петку, Е. Бордаш, Екатерина Андронеску, А. Зеик — Действие лекарства Тонобил при токсичной гепатозы индуктирована с четыреххлористым углеродом у белых крыс. 221

Илона Кисс, Агнес Блавсек-Бодб, Анамария Залахан, Юдит Жога — Качественная и количественная оценка метаболизации медаземана . . . 227

Еуфемия Штефэнеску, Т. Стан, Василика Антонеску, Д. Бэлэлэу, Елена Бивол, Флорентина Томпа — Взносы при химико-токсикологическом определении некоторых продуктов с зародышем бензодиазепиничный. Заметка I 233

Еуфемия Штефэнеску, Т. Стан, Василика Антонеску, Д. Бэлэлэу, Елена Бивол, Флорентина Томпа — Взносы при химико-токсикологическом определении некоторых продуктов с зародышем бензодиазепиничный. Заметка *II* 241

Г. Зуки, Зина Влад, Александрина Тудосе — Исследования в классе фосфениловых кислот I*V*. Синтез новых фосфениловых эстеров моно- и диетиловые от бензалдегиды, о- и р-гидроксибензолдегида, р-нитробензалдегида, р-диметиламинобензалдегиды и о-хлорбензалдегида. 245

Содержание по проблемам журнала „Фармация“ за 1985

Алфавитный указатель авторов

Рефераты

Рецензия

1986 SEP 4

SUMAR

Pag.

D. Oţeleanu, Gh. Zuchi, Maria Agnes Dimitriu — Sinteza unor azometine: meta-hidroxibenziliden-2-imino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli 193

Gh. Morait, E. Eliopoulos — Contribuţii la dozarea doxiciclinei (vibramicinei). I. Studiul chimic şi fizico-chimic al complecşilor formaţi cu heteropoliacizii şi tetrafenilboratul de sodiu 203

D. Dobrescu, Aurelia Cristea, Marlen Suşanu — Cercetări farmacodinamice experimentale asupra plantei *Linaria vulgaris* utilizată în medicina populară pentru tratamentul eczemelor 215

P. Petcu, E. Bordaş, Ecaterina Andronescu, A. Zeic — Acţiunea medicamentului Tonobil în hepatoza toxică indusă cu tetraclorură de carbon la şobolani albi 221

Ilona Kiss, Agnes Blazsek-Bodó, Annamária Zalahán, Judit Józsa — Evaluarea calitativă şi cantitativă a metabolizării Medazepamului 227

Eufemia Ştefănescu, T. Stan, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Elena Bivol, Florentina Tompa — Contribuţii la determinarea chimico-toxicologică a unor produşi cu nucleu benzodiazepinic. Nota I. 233

Eufemia Ştefănescu, T. Stan, Vasilica Antonescu, D. Bălălău, Elena Bivol, Florentina Tompa — Contribuţii la determinarea chimico-toxicologică a unor produşi cu nucleu benzodiazepinic. Nota II. 241

Gh. Zuchi, Zina Vlad, Alexandrina Tudose — Cercetări în clasa acizilor fosfenici, IV. Sinteza unor noi esteri fosfonici mono- şi dietilici obţinuţi de la benzaldehidă o- şi p-hidroxibenzaldehidă, p-nitrobenzaldehidă, p-dimetilaminobenzaldehidă şi o-clorbenzaldehidă 245

Sumarul pe probleme al revistei

„Farmacia" pe anul 1985

Indexul autorilor pe anul 1985

Referate

Recenzie

„Cititorii din străinătate se pot abona prin ROMPRESFILATELIA Sectorul Export-import presă P.O. BOX 12-201 Telex 10376 Bucureşti, Calea Griviţei nr. 64—66"

EDITURA MEDICALĂ

I. P. Informaţia c. 1687

41 500

Lei 10